

UNIVERSITÉ DE NANCY I

— Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales A et B —

Les Purpuras

Thrombopéniques aigus

au cours des Maladies Virales

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 1971

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude BROCARD

Interne des Hôpitaux de Saint-Dié

né le 21 Août 1945 à Senones (Vosges)





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555807_0018

UNIVERSITÉ DE NANCY I

— Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales A et B —

Les Purpuras Thrombopéniques aigus au cours des Maladies Virales

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 21 Avril 1971

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude BROCARD

Interne des Hôpitaux de Saint-Dié

né le 21 Août 1945 à Senones (Vosges)



Imprimerie HOLVECK

15, Rue Charles-Gratia, 15

88 - RAMBERVILLERS

1 9 7 1

UNIVERSITE DE NANCY I

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES A ET B

Le Président de l'Université de NANCY I : Professeur J.R. HELLUY

Le président de l'U.E.R.
des Sciences Médicales A
Professeur Agrégé DUPREZ

Le Président de l'UER
des Sciences Médicales B
Professeur Titulaire DUREUX

Professeurs Honoraires

MM. CHAILLEY-BERT, HAMANT, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, HOUPERT,
BODART, J. HARTEMANN.

Professeurs titulaires

Anatomie	M. CAYOTTE
Anatomie pathologique	N...
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY
Biologie médicale	M. GRIGNON
Chimie biologique	M. WOLFF
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	M. BERTRAND
Clinique chirurgicale infantile	M. BEAU
Clinique chirurgicale C	M. GROSDIDIER
Clinique chirurgicale traumatologique	M. SOMMELET
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY
Clinique médicale A	M. HERBEUVAL
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique des maladies cardio-vasculaires	M. FAIVRE
Clinique de neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Clinique obstétricale	M. RICHON
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique de pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN
Clinique de pneumo-phtisiologie	M. LAMY
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Embryologie	M. DOLLANDER
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et pharmacologie	M. LAMARCHE
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN
Pathologie générale et réanimation	M. LARCAN
Pathologie médicale	M. HARTEMANN
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL
Physique	M. BURG
Thérapeutique	M. HEULLY
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD



Professeurs titulaires à titre personnel

Pathologie chirurgicale cardio-vasculaire	M. BENICHOUX
Exploration fonctionnelle ophtalmologique	M. CORDIER
Nutrition et maladies métaboliques	M. DEBRY
Maladies infectieuses et réanimation neuro-respiratoire .	M. DUREUX
Bactériologie, virologie, immunologie	M. de LAVERGNE
Informatique médicale	M. MARTIN
Puériculture et génétique	M. PIERSON
Anatomie et cytologie pathologiques	M. RAUBER
Gérontologie et gériatrie	M. CUNY

Professeurs sans chaire

MM. BOUVEROT, GROSS, PAYSANT, RIBON, SCHMITT, TRIDON.

Maitres de conférences-agrégés

Anatomie et organogénèse	N...
Anatomie et organogénèse	M. RENARD
Anatomie pathologique	M. DUPREZ
Anesthésiologie	M. PICARD J.-M.
Anesthésiologie	Mme LAXENAIRE
Bactériologie	M. BURDIN
Carcinologie	N...
Cardiologie	M. PERNOT
Chimie	M. NABET
Chimie	N...
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MATHIEU
Chirurgie	M. BESSOT
Chirurgie	M. FRISCH
Chirurgie	M. MICHON
Chirurgie infantile	M. PREVOT
Dermato-vénéréologie	M. WEBER
Radiologie	M. PICARD L.
Electroradiologie	Mme TREHEUX
Electroradiologie	M. BERNADAC
Electroradiologie	M. HOEFFEL
Gynécologie et obstétrique	M. LANDES
Hématologie	M. STREIFF
Hygiène	M. FOLIGUET
Médecine et thérapeutique	M. GAUCHER A.
Médecine et thérapeutique	M. GILGENKRANTZ
Médecine et thérapeutique	M. GRILLIAT
Médecine et thérapeutique	M. HURIET
Médecine interne	M. THIBAUT
Médecine interne	M. DUC
Médecine interne	M. GAUCHER P.
Médecine interne	N...
Médecine légale	M. de REN
Neuro-chirurgie	M. MONTAUT
Neurologie et psychiatrie	M. LAXENAIRE
Ophtalmologie	M. RENY

Orthopédie et traumatologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Parasitologie	M. PERCEBOIS
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE
Pharmacologie	M. ROYER
Pédiatrie et génétique médicale	M. MANCIAUX
Pédiatrie et génétique médicale	M. VERT
Pneumo-phtisiologie	M. ANTHOINE
Physiologie	M. BOULANGE
Physiologie	M. BOURA
Physique	M. ROBERT
Stomatologie	N...

Maître de conférences associé

Electroradiologie	M. SCHOUMACHER
-------------------------	----------------

Agrégés libres

MM. ARNULF - ALGAN - WAYOFF - CHARDOT

Les U.E.R. des Sciences Médicales A et B ont arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent ni les approuver, ni les imputer.

EXAMINATEURS de la THESE

Messieurs DUREUX	Professeur	Président
de LAVERGNE	Professeur	Juge
PIERSON	Professeur	«
STREIFF	Professeur Agrégé	«

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-B. DUREUX

Professeur titulaire à titre personnel des Maladies Infectieuses
et Réanimation neuro-respiratoire

Président de l'U.E.R. des Sciences Médicales B

Avant d'être son élève nous avons
été un malade dans son Service,
c'est à ce double titre que nous le
prions d'accepter l'hommage de no-
tre profonde reconnaissance pour
l'intérêt bienveillant qu'il nous a
toujours manifesté, et pour l'honneur
qu'il nous fait en présidant cette
thèse.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE LAVERGNE

Professeur titulaire à titre personnel de Bactériologie, Virologie, Immunologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PIERSON

Professeur titulaire à titre personnel de Puériculture et Génétique

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ STREIFF

Maître de conférence agrégé d'Hématologie

En témoignage de notre reconnaissance pour le précieux enseignement et la formation qu'ils nous ont donnés au cours de nos études et pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PH. CANTON

Assistant des Hôpitaux

Chef de clinique

Il nous a prodigué aide et conseils
dans l'élaboration de ce travail.
Nous le prions de croire à toute
notre gratitude.

AUX MEDECINS DE L'HOPITAL DE SAINT-DIE

Ils nous ont, depuis plusieurs années, aimablement reçu dans leurs services et nous ont initié à la médecine praticienne. Qu'ils soient persuadés de notre fidèle et respectueux attachement.

A MA FEMME

A MON FILS

En témoignage de mon amour.

A MON PERE, LE DOCTEUR JEAN BROCARD

A MA MERE

C'est auprès d'eux que j'ai appris à connaître et à aimer la vie passionnante de l'omnipraticien. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour filial.

A TOUS LES MIENS

En témoignage de ma grande affection.

A MES AMIS

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

I) INTRODUCTION

En présence d'un « purpura hémorragique » on pense d'emblée, de par sa fréquence, à l'existence d'une thrombopénie. Ce diagnostic de purpura thrombopénique est évoqué sur l'aspect clinique assez caractéristique du syndrome hémorragique : purpura cutanéomuqueux étendu de type pétéchiol et ecchymotique, spontané, très fréquemment associé à des hémorragies muqueuses, épistaxis et gingivorragies essentiellement, et plus rarement atteinte viscérale sous forme d'hémorragies digestives et urinaires. Des examens biologiques simples confirment la thrombopénie, en premier lieu la numération plaquettaire montre un effondrement du taux des plaquettes qui est inférieur à 50.000 par mm³ ; le temps de saignement est supérieur à 10 mm ; il y a irrétractilité du caillot et diminution de la résistance capillaire. Un tel tableau peut répondre à des causes multiples ; pour se guider dans la recherche étiologique on utilisera la classification de Wintrobe :

- 1) P.T. idiopathiques : aigus.
 chroniques.
- 2) P.T. symptomatiques : Chimiothérapie (antimitotiques, antifoliques)
 Médicamenteux.
 Radiations ionisantes.
 Piqûres d'insectes et de reptiles.
- 3) P.T. secondaires aux affections hématologiques :
 Leucémies.
 Anémies hémolytiques graves.
 Anémies aplastiques.
 Maladies de la rate.
 P.T. thrombotique.
 Hémangio-endothéliome.
- 4) P.T. secondaires aux infections virales.

Les purpuras thrombopéniques secondaires aux affections hématologiques ou symptomatiques sont facilement reconnus ; de même ceux qui sont secondaires à une infection virale, à condition que celle-ci soit typique, ce qui est généralement le cas dans les fièvres éruptives de l'enfant. En dernier ressort, quand les recherches habituelles sont négatives, on parle de purpura thrombopénique idiopathique aigu ou chronique, selon la durée de l'évolution. Dans le cadre de ces purpuras idiopathiques aigus une tentative de démembrement est faite et aboutit actuellement à mettre en évidence dans bon nombre de cas une étiologie infectieuse virale.

A propos de huit observations recueillies à la Clinique des Maladies Infectieuses de Nancy (Professeur J.-B. DUREUX) le but de ce travail est d'étudier les purpuras thrombopénique aigus consécutifs à une infection virale.

Le plan de notre travail est le suivant :

— dans un premier chapitre nous envisageons l'historique des purpuras thrombopéniques post-viraux en rappelant l'évolution des idées concernant ces purpuras ;

— nous présentons ensuite nos huit observations personnelles et nous en dégageons les caractéristiques principales ;

— puis nous faisons une revue générale de la littérature et comparons nos observations à celles publiées ;

— et après un chapitre consacré au traitement, notre travail se termine par une étude critique des différentes hypothèses pathogéniques tentant d'expliquer la survenue des purpuras thrombopéniques post-infectieux.

II) HISTORIQUE - EVOLUTION DES IDEES

L'étiologie virale des purpuras thrombopéniques aigus en apparence primitifs s'impose de plus en plus actuellement. Ce fait est bien mis en relief par les quelques statistiques suivantes :

— En 1939 ROSENTHAL relève douze fois la notion étiologique d'une infection dans les antécédents de 153 malades atteints de purpura thrombopénique, soit une proportion de 7,8 %.

— En 1949, HEINDL et LINDGREN trouvent dans les antécédents de 113 malades présentant une purpura thrombopénique 63 fois (soit 55 %) un épisode infectieux.

— En 1953 CLEMENT et DIAMOND, en étudiant 96 cas de purpura thrombopénique dont 38 étaient aigus, notent 55 fois (soit 57 %) dans les antécédents une infection des voies respiratoires associée parfois en plus à une varicelle, une rubéole ou une mononucléose infectieuse.

— En 1956 WELCH, à propos de 500 cas de purpura thrombopénique, estime à 10 % le nombre de purpuras postinfectieux.

— En 1960 FERGUSON, à propos de 276 cas de purpura thrombopénique aigu, trouve dans 172 cas (soit 62 %) un épisode infectieux précédant la manifestation hémorragique, dont 19 cas de rubéole.

— En 1965 BENTEGEAT et Coll., sur 29 cas de purpura thrombopénique chez des enfants, relèvent dans les antécédents 25 viroses (soit 86 %) dont trois varicelles, quatre rubéoles, un herpès, deux rougeoles, quatre adénoviroses, une grippe et des oreillons (ces six derniers cas avec preuve virologique).

— En 1966 LUSHER et ZUELZER réunissent, en huit ans, 146 cas de purpura thrombopénique dont 122 (soit 83,6 %) ont eu une affection fébrile de nature virale dans les trois semaines précédentes ; 32 de ces malades ont présenté un exanthème : 15 rubéoles, 13 rougeoles et 4 varicelles.

La même année PRATESI retrouve dans les antécédents de 14 purpuras thrombopéniques cinq rougeoles, une rubéole, deux fois des oreillons, cinq stomatites aphteuses et trois gripes.

— En 1968 COTTAFAVA, sur 61 cas de purpura thrombopénique colligés de 1951 à 1968, en a 43 d'aigus dont 23 (53,5 %) secondaires à une virose (13 exanthèmes, 8 syndromes grippaux et deux vaccinations antivarioliques).

MONNET et LAURAS, sur 40 cas de purpura thrombopénique aigu observés de 1964 à 1967, notent 13 fois une étiologie spécifique de type viral dont 4 affirmées uniquement par une sérologie positive, 7 fois la précession immédiate d'un épisode infectieux, deux fois d'un exanthème, quatre fois d'une vaccination et ne retrouvent dans 14 cas aucune notion étiologique.

— En 1970 VERGER et Coll., à propos de 18 cas de purpura thrombopénique aigu en trouvent 10 (55 %) secondaires à une virose parfois mise en évidence seulement par la recherche sérologique systématique, les 8 autres cas étant dits « idiopathiques ».

Au vu de ces différentes statistiques, nous pouvons retenir les points suivants :

— la forme aiguë des purpuras thrombopéniques s'isole des formes chroniques ;

— dans les formes aiguës une notion d'épisode infectieux est de plus en plus fréquemment retrouvée dans les antécédents : le pourcentage passe de 7,8 % en 1939 à plus de 80 % en 1965-66, et reste par la suite à des valeurs encore supérieures à 50 % ;

— cet épisode infectieux est d'origine virale, soit évidente cliniquement, soit de plus en plus, mise en évidence par des bilans virologiques systématiques.

Les maladies virales retrouvées à l'origine de ces purpuras sont la rougeole, la rubéole, la varicelle, la mononucléose infectieuse pour les plus fréquentes, et plus rarement la grippe, les oreillons, l'hépatite infectieuse les adénoviroses et certaines vaccinations antivirales.

Ce sont ces diverses étiologies virales que nous allons maintenant passer en revue.

La Rougeole

En 1890, le premier cas de purpura survenant au décours d'une maladie virale, en l'occurrence la rougeole, est décrit par JACKSON ; cette association morbide est d'ordre clinique seulement ; l'évolution de ce cas est fatale en trois jours.

Puis les observations rapportées concernant la rougeole, se multiplient : PUCCI en 1894, LITTLE en 1901 décrivent eux aussi deux cas de purpura mortel ; FORTUNE, en 1904, relate le premier cas avec guérison, suivi de NICHOLSON (2 cas), en 1917, et LINDSAY en 1918.

En 1927, CORBIA affirme la nature thrombopénique de ces purpuras post-morbilleux ; son patient ayant un taux de plaquettes de 5.000 par mm³, le délai de normalisation des plaquettes est de trente jours.

Les observations publiées sont reprises et discutées en 1956 par HUDSON qui apporte deux cas nouveaux dont un mortel. Il insiste sur le rôle favorable des corticoïdes prescrits au cours de ces thrombopénies.

En 1960, SERINGUE et ARNAL rapportent le cas curieux et unique d'un purpura thrombopénique aigu apparu quatre jours avant l'exanthème de la rougeole. Le syndrome hémorragique s'étendant malgré le traitement symptomatique et les corticoïdes à haute dose, une exsanguino-transfusion est nécessaire au cinquième jour de l'évolution du purpura et a pour heureux

effet d'arrêter définitivement les hémorragies. Ces auteurs discutent les différentes théories pathogéniques et insistent sur celle qui met en cause un processus immunologique. Eux aussi sont favorables à un traitement corticoïde malgré la présence d'une virose.

En 1965, SOYER consacre sa thèse à l'étude du purpura thrombopénique au cours de la rougeole. Il fait une revue des vingt-neuf cas cités dans la littérature et apporte deux cas nouveaux. Il insiste sur la pathogénie d'ordre immunologique et sur l'indication de la corticothérapie.

Par la suite, des cas sont régulièrement publiés : en 1966 par TERRAGNA (un cas), REIQUAM et PROSPER (deux cas), PRATESI (cinq cas), en 1967 par ROMANI et GIANNINI (un cas), en 1968 par DUREUX et Coll. (un cas.), CHABERT et Coll. (deux cas), en 1969 par MONNET et LAURAS (un cas). L'indication de la corticothérapie commence à être discutée.

La Rubéole

La rubéole n'est mise en cause dans l'étiologie des purpuras thrombopéniques aigus pour la première fois qu'en 1929 par PITTEN, alors que c'est elle qui est la plus fréquemment incriminée et la plus étudiée — plus de 120 cas sont signalés dans la littérature —. Il faut d'ailleurs distinguer d'emblée la rubéole « post-natale », maladie inopinée qui se complique parfois de purpura thrombopénique, de la rubéole congénitale où le purpura thrombopénique est un signe clinique de la maladie — retrouvé dans 275 cas sur 1.098 cas de rubéole congénitale par SAIDI et Coll. dans une revue de la littérature en 1969 — et où on a mis en évidence le virus de la rubéole dans la moëlle osseuse elle-même.

Dans une revue générale de la littérature, en apportant trois cas personnels, FERGUSON, en 1960, collige 19 cas secondaires à une rubéole sur un total de 172 cas de purpura thrombopénique aigu précédé d'un syndrome infectieux.

En 1964, au cours d'une épidémie de rubéole particulièrement virulente ADKINS et FERNBACH ont l'occasion d'observer 9 cas de purpura thrombopénique postrubéoleux en quatre mois. Ces 9 cas sont traités par corticothérapie et guérissent tous dans un délai variant de 11 à 98 jours.

Les publications continuent à se multiplier jusqu'en 1967 où MANDE, CORBIN, HASSAN et BOUE isolent pour la première fois le virus de la rubéole à deux reprises du pharynx d'un sujet atteint de purpura thrombopénique aigu en apparence primitif, avec parallèlement une augmentation du taux des anticorps neutralisants pour la rubéole alors que ce sujet n'avait présenté aucune éruption dans les jours précédents l'apparition des signes hémorragiques.

La même année, Richard DACHY et CONTENT, par le dosage des anticorps fixant le complément et inhibant l'hémagglutination, prouvent l'origine rubéoleuse d'un purpura thrombopénique aigu apparu deux jours après un rash rubéoliforme.

En 1968, STAUB, à propos de huit cas de purpura thrombopénique post-rubéoleux, étudie les modifications du myélogramme : les mégacaryocytes sont en nombre normal ou augmenté ; les formes matures prédominent sur les formes immatures, la thrombocytogénèse semble diminuée dans les six cas étudiés ; les rares plaquettes observées étant de taille et d'aspect anormaux. Dans les cas où il y eut un contrôle du myélogramme trois mois plus tard, celui-ci était redevenu normal ou presque.

En 1969 VOLPATO, à propos de quatre cas, insiste sur l'importance du dosage systématique des anticorps de la rubéole dans les purpuras thrombopéniques aigus en apparence idiopathiques ; de même VERGER et Coll. en 1970 qui, sur 18 cas de purpura relèvent 8 cas consécutifs à la rubéole, celle-ci ayant été inapparente dans trois cas et mise en évidence uniquement par le dosage systématique des anticorps inhibant l'hémagglutination.

La Varicelle

La varicelle, troisième en fréquence dans l'étiologie des purpuras thrombopéniques postviraux, est aussi la troisième à être mise en cause par COHEN en 1936. Celui-ci rapporte le cas d'un enfant de six ans et demi qui, sept jours après l'éruption typique de la varicelle, présente un purpura avec thrombopénie à 20.000 plaquettes par mm³, la guérison est spontanée en quatre semaines.

Puis, de temps à autre, un auteur publie un ou deux cas de varicelle compliquée de purpura ; ce qui permet à BEYER, en 1958, en apportant un cas personnel, d'en colliger 14 dans la littérature. Les phénomènes hémorragiques sont d'autant plus graves qu'ils surviennent plus précocement par rapport à l'éruption ; la moëlle osseuse est normale ; la guérison habituelle. Cet auteur pense qu'un phénomène d'ordre immunoallergique est à l'origine de la thrombopénie aiguë et a utilisé la corticothérapie malgré ses dangers dans cette virose.

En 1964 DURAND et Coll. présentent une observation avec anticorps antiplaquettes dans le sang ; GIRAUD et Coll. publient un cas typique et insistent sur le fait que la corticothérapie est formellement contre-indiquée.

En 1968 MONNET et LAURAS recueillent 23 cas dans la littérature française et anglosaxonne, auxquels on peut ajouter quatre cas des auteurs italiens (TERRAGNA, MERLINI, PRATESI).

On ne relève aucun cas mortel dans ces varicelles compliquées de purpura thrombopénique, à l'opposé de ce qui se passe dans les varicelles hémorragiques dont le pronostic est gravissime.

En 1970 LOPEZ et LUHBY, ainsi que KLEIN et BAZINET, publient des cas de purpura thrombopénique apparu pendant la phase d'invasion de la varicelle.

Les autres viroses

Le purpura thrombopénique aigu est une complication rare **de la mononucléose infectieuse**. GOLDBLOOM et DENTON décrivent le premier cas en 1948 seulement. RADEL et SCHORR, en 1963, en trouvent trois cas sur cent mononucléoses infectieuses ; MONNET et LAURAS, en 1968, en colligent 14 cas publiés, plus deux personnels. L'intérêt majeur de la mononucléose infectieuse compliquée de purpura thrombopénique aigu est d'être différenciée, si son tableau clinique est complet, d'une leucose aiguë, ou si elle est inapparente de porter un diagnostic étiologique grâce à la sérologie systématique.

Les oreillons se compliquent exceptionnellement de purpura thrombopénique aigu. KOLARS décrit le premier cas en 1958. Les observations sont très rares et actuellement on n'en compte que huit (KOLARS : un cas, FAMA : un, BENTEGEAT : un, PRATESI : deux, REIQUAM et PROSPER : un, LORENZI : un, MONNET et LAURAS : un). Aucune revue générale n'a encore été faite à ce sujet.

La grippe commence à être mise en cause dans l'étiologie de ces purpuras thrombopéniques aigus. En 1966, TERRAGNA en publie une observation et PRATESI, trois. MONNET et LAURAS, à propos de 40 cas de purpura thrombopénique aigu, dont treize sont d'étiologie virale affirmée ou présumée, trouvent un seul cas secondaire à la grippe, prouvé par une sérologie positive.

Au cours de l'hépatite virale, ALAGILLE signale plusieurs cas de thrombopénie dont deux seulement avec manifestations hémorragiques (une observation de TRAISMAN et une personnelle concernant un nouveau-né atteint d'hépatite néonatale). Pour MONNET et LAURAS, aucun purpura thrombopénique aigu n'a été retrouvé à la suite d'hépatite infectieuse, le cas rapporté par VACHON étant une forme chronique.

D'autres maladies virales dues à des adénovirus (au moins huit observations) ou à des myxovirus para influenzae (deux cas) ont été trouvées à l'origine de purpuras, au vu d'une sérologie convaincante.

Il faut signaler enfin que des **vaccinations à virus vivants** (variole) **même atténués** (rougeole, poliomyélite) commencent à être impliquées dans l'étiologie de purpura thrombopénique aigu :

— TERRAGNA, en 1966, signale un cas de purpura apparu dix jours après la vaccination antivariolique. MONNET et LAURAS, quant à eux, n'en trouvent aucun et pensent qu'il s'agit d'une coïncidence, compte tenu du grand nombre de sujets subissant la vaccination antivariolique et les exceptionnels cas de purpura publiés.

— Au cours de la vaccination contre la rougeole par le virus vivant atténué, OSKI et NAIMAN trouvent dans 86 % des cas une thrombopénie marquée. Mais seuls quelques cas de purpura sont signalés par WILHELM, par BACHAND et par ALTER.

— WAGNER (in 52), MUSCOLINO et SANTAGELO mettent en cause le virus de la vaccination antipoliomyélitique.

III) PRESENTATION DES OBSERVATIONS.

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

A) Présentation des Observations

De 1964 à 1971 nous avons observé, à la Clinique des Maladies Infectieuses, huit cas de purpura thrombopénique aigu secondaire à des viroses.

Observation N° 1

Cette observation a été publiée par Monsieur le Professeur DUREUX et Coll. dans les Annales Médicales de Nancy.

L'enfant RIT... Michel, âgé de quatre ans, est hospitalisé le 4 décembre 1964 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour syndrome hémorragique diffus d'apparition brutale.

On ne relève, chez ce garçon, bien portant jusqu'alors, aucun antécédent pathologique particulier, ni personnel, ni familial. Quinze jours avant son hospitalisation le petit malade a présenté les oreillons dont l'évolution a été tout à fait normale. Cet épisode infectieux est terminé lorsque l'enfant débute l'évolution classique d'une rougeole avec sa phase catarrhale pré-éruptive et son éruption caractéristique. C'est au quatrième jour de la période éruptive de cette rougeole, l'exanthème ayant presque complètement disparu, que survient le syndrome hémorragique diffus (purpura pétéchial et ecchymotique, hémorragies de la muqueuse buccale et hématuries) qui motive l'hospitalisation au Service.

A l'entrée, le 4 décembre, l'examen clinique révèle les éléments suivants :

— Il existe un purpura pétéchial et ecchymotique spontané, diffus, intéressant l'ensemble du revêtement cutané ; et provoqué sous forme d'ecchymoses importantes au niveau des avant-bras provoquées par les ponctions veineuses.

— Ce syndrome hémorragique atteint également les muqueuses : muqueuse buccale avec gingivorragies, muqueuse pharyngée avec piqueté purpurique au niveau du pharynx et du voile du palais, muqueuse nasale avec épistaxis et muqueuse intestinale avec moelena. Enfin l'enfant présente une hématurie macroscopique.

— Il persiste encore, au niveau de l'avant-bras droit, quelques éléments maculo-papuleux, stigmate de l'éruption morbilleuse.

— Au niveau des différents appareils on ne décèle aucune anomalie et, en particulier, il n'existe pas de splénomégalie et d'adénopathies. L'état général n'est pas très altéré ; la température est à 38° 2 C.

L'aspect clinique de ce syndrome hémorragique, son apparition brutale à la fin de la phase éruptive de la rougeole permettent d'éliminer le diagnostic de « rougeole hémorragique » et de suspecter plutôt une origine hémo-pathique des manifestations hémorragiques. Les examens complémentaires vont en montrer la nature thrombopénique.

En effet, le 5 décembre la numération globulaire est à 3.200.000 globules rouges par mm³, avec une valeur globulaire de 0,96 et 23.500 globules blancs dont la formule est sans particularité ; les plaquettes sont au taux de 11.000 par mm³, témoin donc d'une thrombopénie importante. Trois jours plus tard, le 8 décembre, les globules rouges sont tombés à 2.500.000 par mm³ (anémie vraisemblablement en rapport avec les hémorragies), les globules blancs sont à 6.200 par mm³ avec une formule leucocytaire normale, le chiffre des plaquettes est déjà remonté à 114.000 par mm³. Ce même jour on pratique un myélogramme qui donne les résultats suivants :

- étalement très riche en éléments,
- série granulopoïétique normale,
- série érythro-poïétique, normoblastique et mégaloblastique légèrement plus riche que normalement,
- dans la série thrombocytaire, par contre, on note la présence de très nombreux mégacaryocytes et de rares plaquettes.

Le 16 décembre l'anémie se corrige, les globules rouges étant à un taux de 3.300.000 par mm³ ; les globules blancs sont à 7.600 par mm³ ; les plaquettes sont à 235.000 par mm³.

Un examen complet de la crase sanguine pratiqué le 18 décembre, alors que cliniquement le syndrome hémorragique a disparu, est normal :

- temps de saignement de 4 mn,
- test à la ventouse : négatif,
- temps de coagulation à 6 mn 30,
- temps de Quick de 13,5 secondes correspondant à une activité globale de prothrombine et accélérateurs de 72 %,
- test de tolérance à l'héparine de 12,5 mn.

Le thrombodynamogramme est absolument normal.

Les études immuno-hématologiques, le test de COOMBS plaquettaire et la recherche d'anticorps plaquettaires sont négatifs.

Cliniquement l'évolution de ce purpura thrombopénique est rapidement et spontanément favorable, les hémorragies diminuent d'importance au bout de vingt-quatre heures et cessent complètement en quarante-huit heures. Le purpura cutané lui aussi régresse rapidement en quelques jours sans qu'aucune thérapeutique spécifique n'ait été instituée, le malade n'a, en effet, reçu que des antibiotiques, de la vitamine K et du sang. Le quatorzième jour de l'hospitalisation se déclare une varicelle qui évolue favorablement sans caractères hémorragiques et sans perturber l'évolution vers la guérison du purpura thrombopénique.

Biologiquement l'évolution est tout aussi favorable puisque trois jours après l'entrée au Service le chiffre des plaquettes est passé de 11.000 à 114.000 par mm³ et que huit jours plus tard le taux des plaquettes est revenu à un taux sensiblement normal, 235.000 par mm³.

En résumé :

Il s'agit d'un garçon de quatre ans présentant un purpura thrombopénique aigu au décours d'une rougeole banale, purpura d'évolution rapidement et spontanément favorable avec simplement un traitement symptomatique.

Observation N° 2

L'enfant MAT... Sylvie, âgée de six ans, est hospitalisée le 24 juin 1967 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour syndrome hémorragique apparu au décours d'une éruption morbilliforme.

On ne retrouve aucun antécédent pathologique particulier, tant personnel que familial, à part le fait que deux sœurs ont présenté quelques jours avant l'éruption de Sylvie une rougeole. Sylvie, quant à elle, a présenté il y a cinq jours une éruption morbilliforme précédée d'un épisode fébrile sans catarrhe oculo-nasal. Cette éruption non généralisée a duré trois jours. Depuis deux jours, soit depuis le 22 juin au matin, elle présente des pétéchies autour des lèvres, puis les troubles de la crase sanguine s'accroissant rapidement des hématomes apparaissent spontanément le 24 juin et leur multiplication en quelques heures motive l'hospitalisation le jour même au Service.

À l'entrée, l'état général est bon, la température à 37° C. Le syndrome hémorragique est représenté par de nombreux hématomes disséminés sur tout le corps et des pétéchies localisées autour des lèvres et aux bras. L'examen clinique des différents appareils est normal en dehors de la présence d'adénopathies inguinales bilatérales ; il n'y a pas de rate palpable.

En présence de ce tableau clinique on évoque le diagnostic de purpura thrombopénique, hypothèse que vont confirmer les examens complémentaires. L'urée et la glycémie sont normales, le temps de Quick à 76 %.

Le 26 juin le bilan de l'hémostase est très perturbé :

- temps de saignement : supérieur à 10 mn,
- test à la ventouse : + + +,
- numération plaquettaire : 4.400 plaquettes par mm³,
- rétraction du caillot : nulle (en quatre heures),
- temps d'Howell : 3 mn 40,
- test de tolérance à l'héparine : supérieur à 30 mn, soit le triple du témoin,

— temps de Quick : 14" 5 correspondant à 85 % d'activité du complexe prothrombine et accélérateurs,

- consommation de prothrombine : 50 %,
- temps de thrombine : 24" 5,
- fibrinogène : 4,85 g.,
- redissolution de caillot du T C : nulle.

L'hémogramme met en évidence une anémie à 3.300.000 globules rouges par mm³ 5.700 globules blancs (PN 52, PB 0, PE 6, L 34, M 8). Le myélogramme est riche en étalement, peu granuleux, les mégacaryocytes sont en nombre moyen avec présence de plaquettes ; donc, à part une augmentation légère du nombre des mégacaryocytes, le myélogramme est normal.

Le 27 juin le thrombodynamogramme révèle une hypocoagulabilité globale importante avec une période de latence r de 19 mn 30 et une constante de thrombine K illimitée.

Le débit minute urinaire met en évidence une hématurie microscopique, il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines. Ce même jour les sérodiagnostics de la grippe et des adénovirus sont négatifs, de même la réaction de PAUL et BUNNEL. Des prélèvements de gorge et selles n'ont pas permis de mettre en évidence de virus.

Le 30 juin les plaquettes sont toujours au taux très bas de 4.400 par mm³, les globules rouges sont remontés à 4.500.000 par mm³, les globules blancs à 4.300 par mm³ avec une augmentation des polynucléaires éosinophiles à 10 %.

Le 4 juillet les plaquettes sont remontées à 22.000 par mm³ et l'hémogramme est strictement normal (1 % de P E), le temps de Quick à 14" 5, le temps d'Howell à 3 mn 10, le test de tolérance à l'héparine est presque normal à 15" 5. Le thrombodynamogramme s'est amélioré, si l'hypocoagulabilité persiste, la période de latence r est normale à 8 mn, la constante de thrombine K à 7 mn 30 et les temps de thromboplastino-et thrombinoformation normaux.

Le 6 juillet le débit minute des urines n'objective plus d'hématurie ; le 12, les plaquettes sont à 73.000 par mm³, la numération formule normale pour les lignées rouge et blanche, la réaction de PAUL et BUNNEL toujours négative. Le 19, la réaction de déviation du complément est positive au 1/8 pour les adénovirus.

Le 20 juillet un nouveau bilan de l'hémostase donne, à part une thrombopénie à 66.000 plaquettes par mm³, des résultats normaux pour les temps de QUICK et d'HOWELL, le test de tolérance à l'héparine, le temps de thrombine et le fibrinogène.

Du point de vue clinique l'évolution a été rapidement favorable, le syndrome hémorragique n'a pas eu de tendance extensive et début juillet les hématomes sont en voie de régression. Le traitement institué est le suivant, vitamine K les premiers jours et à partir du 29 juin, 6 comprimés de prednisolone à 5 mg par jour.

L'enfant sort le 22 juillet, elle est revue en consultation le 11 août, l'état général est satisfaisant, l'examen clinique normal, la numération plaquettaire encore basse à 123.000 plaquettes par mm³.

Un nouveau bilan est fait le 4 septembre : l'hémogramme est normal avec notamment des plaquettes à un taux de 235.000 par mm³.

En résumé :

Sylvie a donc présenté un purpura thrombopénique, apparu au cours d'une rougeole, d'évolution aiguë et rapidement favorable du point de vue clinique. La thrombopénie sévère ne s'est normalisée qu'au bout de deux mois et demi d'évolution, malgré le traitement corticoïde instauré.

Observation N° 3

L'enfant ROU... Nadine, âgée de 5 ans, est hospitalisée le 29 mars 1967 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour broncho-pneumopathie et purpura compliquant une rougeole.

On ne relève aucun antécédent héréditaire et familial particulier. Nadine est soignée depuis un an pour crises convulsives nocturnes par Phénobarbital et Zarontin. Elle a présenté une varicelle il y a quinze jours qui a évolué tout à fait normalement. Le 24 mars l'enfant débute une rougeole avec exanthème typique. Le 29 mars elle tousse, l'état général s'altère, une éruption purpurique apparaît ; ce qui motive l'hospitalisation au Service. A noter que le médecin traitant lui a prescrit des gamma-globulines et de la Panstrilline.

A l'entrée il existe un purpura pétéchial localisé au thorax et aux membres inférieurs, le signe du lacet est positif aux deux membres supérieurs. L'enfant tousse, l'auscultation pulmonaire révèle la présence de nombreux rhonchus dans les deux champs pulmonaires. La petite malade est apyrétique. Le reste de l'examen est normal : petites adénopathies inguinales et axillaires, pas de rate palpable et pas de signes neurologiques.

Le 30 mars la radiographie pulmonaire confirme la broncho-pneumopathie empâtément hilaire bilatéral avec traînées hilifuges vers les bases. La vitesse de sédimentation est à 18 et 42 mm, respectivement à la première et deuxième heure. L'examen chimique et cytologique des urines est normal, l'hémogramme également : 4.400.000 globules rouges, 7.300 globules blancs dont la formule est sans anomalie ; les plaquettes sont diminuées à 134.000 par mm³.

Nadine est mise sous traitement antibiotique.

Le 31 mars l'étude de l'hémostase donne les éléments suivants :

- test à la ventouse : ++,
 - numération plaquettaire : 166.000 par mm³,
 - temps de coagulation : 6 mn 15,
 - temps d'Howell : 2 mn 20,
 - rétraction du caillot : normale,
 - consommation de la prothrombine : subnormale,
 - test de tolérance à l'héparine : subnormal,
 - temps de thrombine : subnormal,
 - fibrinogène : 4,95 g.,
 - recherche d'anti F (anticorps antifibrine et précurseurs) : négative.
- Le thrombodynamogramme est normal.

L'évolution clinique est rapidement favorable, l'enfant reste apyrétique, le purpura ne s'étend pas et se résorbe progressivement, les signes fonctionnels et auscultatoires pulmonaires s'amendent en quelques jours, amélioration rapide objectivée par le cliché pulmonaire du 12 avril qui est presque normal.

Le 13 avril la numération plaquettaire est à 233.000 plaquettes par mm³ ; le 15, jour de la sortie, elle est à 295.000 plaquettes par mm³.

En outre, en raison des antécédents convulsifs, un bilan neurologique a été fait : les fonds d'yeux sont normaux, l'EEG présente quelques anomalies pouvant faire évoquer une comitialité.

En résumé :

Nadine, âgée de 5 ans, a donc présenté, brusquement cinq jours après le début de l'exanthème morbillieux, un purpura pétéchial thrombopénique aigu d'évolution très vite favorable sans thérapeutique.

Observation N° 4

L'enfant SOW... Eric, âgé de quatre ans, est hospitalisé le 7 juin 1969 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour syndrome hémorragique apparu au cours de la rougeole.

On ne note aucun antécédent pathologique particulier, tant personnel que familial ; l'enfant a présenté la rubéole le 2 mai précédent. Le 3 juin il devient fébrile avec catarrhe oculo-nasal léger et le 5 juin un exanthème morbillieux apparaît — il y a d'ailleurs une notion d'épidémie actuelle de rougeole dans le milieu où vit l'enfant — et presque aussitôt s'accompagne de purpura pétéchial, d'hémorragies muqueuses et d'hématuries. Le 7 juin le médecin traitant pratique un hémogramme qui objective une anémie à 3.100.000 G R par mm³, une leucocytose à 11.800 G B avec formule leucocytaire normale et une hypoplaquettose à 118.000 plaquettes par mm³. Ce syndrome hémorragique, assez impressionnant, motive l'hospitalisation au Service.

A l'entrée, le 7 juin, l'éruption morbillieuse a complètement disparu ; il existe un purpura cutané pétéchial et ecchymotique très important, disséminé sur tout le corps, avec atteinte des muqueuses sous forme de bulles hémorragiques sur la langue et la face interne des joues ; ce purpura s'accompagne d'hémorragies muqueuses, conjonctivales et nasales (épistaxis), et viscérales, hématuries macroscopiques très importantes. L'état général n'est pas très altéré, l'enfant est très pâle, légèrement fébrile — 38° C. — ; il tousse et à l'auscultation pulmonaire on perçoit quelques râles bronchiques. Le reste de l'examen clinique est sans particularité, il n'existe ni splénomégalie ni adénopathies, ni moeléna patent bien que la famille signale l'existence de selles noires avant l'hospitalisation. On instaure d'emblée un traitement à base d'hémostatiques, d'antibiotiques et d'antitussifs.

Le 8 juin l'état clinique et biologique ne s'améliore pas, l'hémogramme montre une anémie à 2.800.000 GR par mm³, une leucocytose à 18.800 GB et surtout une thrombopénie sévère à 8.800 plaquettes par mm³. La tension

artérielle est de 10 pour la maximale. On prescrit alors une transfusion de sang et une purée plaquettaire, celle-ci n'est réalisée que le lendemain.

Le 9 juin l'état d'Eric est identique à celui de la veille, le syndrome hémorragique continue à évoluer ; l'héogramme est inchangé ; le bilan biologique est peu perturbé par ailleurs : urée, glycémie, calcium sont normaux, sodium, chlore et potassium à la limite inférieure de la normale, SGOT à 75 unités K, bilirubine à 12 mg/100 ml, protéines et albumines un peu diminuées.

L'étude de l'hémostase est la suivante :

- numération plaquettaire : 88.000 plaquettes par mm³ (mais Eric a reçu une transfusion plaquettaire),
- temps d'Howell : 2 mn 50,
- temps de Quick : 11" 5 correspondant à une activité complexe prothrombine et accélérateurs de 100 %,
- test de tolérance à l'héparine : supérieur à 30 mn,
- temps de thrombine : 21" 5,
- fibrinogène : 2,39 g.,
- lyse des euglobulines : supérieure à 2 h. 30,
- redissolution du caillot du TC : nulle,

Le thrombodynamogramme est perturbé, le temps de latence r est à 7 mn, la constante de thrombine K illimitée, l'amplitude a inférieure à 17 mn ; les temps de thromboplastino- et thrombinoformation sont normaux mais il y a hypocoagulabilité.

La radiographie pulmonaire montre une accentuation très nette des hiles.

Le 10 juin le myélogramme révèle des étalements riches, une série granulopoïétique normale, une série érythropoïétique présentant une réaction érythroblastique, une série thrombocytaire où les mégacaryocytes sont présents en nombre normal mais les plaquettes rares.

L'enfant reçoit 250 cm³ de sang frais. Son état s'aggrave progressivement, il est très fatigué ; il présente une hémorragie digestive de moyenne abondance, l'hématurie macroscopique persiste de même les signes hémorragiques cutanéomuqueux. On adjoint au traitement des corticoïdes sous la forme de six comprimés de prednisolone à cinq milligrammes par jour.

Le 11 juin l'ECG et l'EEG sont normaux ; le taux des globules rouges est effondré à 1.400.000 par mm³ avec anisocytose ; les globules blancs à 18.800 dont 8 % de cellules myéloïdes et la thrombopénie est retombée à 8.800 plaquettes par mm³.

La recherche d'anticorps antileucocytaire, d'anticorps antiplaquettaire est négative, de même les tests de COOMBS globulaires, les recherches de l'autoagglutination des globules rouges spontanée et après traitement par la bromeline.

La tension artérielle tombe à 8 pour la maximale ; la température qui, jusqu'à cette date était au voisinage de 37° 5 C., monte à 39° 3 C., l'enfant est abattu et adynamique. Il reçoit les 12 et 13 juin des transfusions de 500 ml de sang frais chacune et de l'hémocaprol.

Le 12 l'anémie est intense avec un chiffre de globules rouges inférieur à 2.000.000 par mm3 avec érythroblastose, anisochromie et polychromatophilie marquée témoignant de l'effort de régénération de la moëlle, le taux d'hémoglobine est effondré à 34 % ; parallèlement il existe une hyperleucocytose à 20.000 GB dont 5 % de cellules myéloïdes ; les plaquettes sont toujours effondrées à 6.600 par mm3.

Le 13 juin, grâce aux transfusions de sang, l'anémie est partiellement corrigée (3.300.000 GR par mm3), l'hémoglobine est remontée à un taux de 60 % ; la leucocytose est plus modérée avec 12.400 GB, mais la formule leucocytaire est perturbée par la présence de deux cellules de Türck, quatre myélocytes neutrophiles, sept métamyélocytes neutrophiles ; les plaquettes sont légèrement remontées à 13.000 par mm3.

L'état clinique s'améliore alors progressivement, le syndrome hémorragique est enrayé et ne se reproduit plus, la fièvre s'éteint et l'état général redevient satisfaisant.

Le 16 juin les plaquettes sont retombées au taux très faible de 4.400 par mm3, tandis que le reste de l'hémogramme est subnormal : 4.800.000 GR avec anisocytose et anisochromie, 10.500 GB de formule leucocytaire normale (une seule cellule de Türck). La dose de corticoïde est alors doublée, Eric reçoit douze comprimés de prednisolone à cinq milligrammes par jour. L'amélioration clinique se poursuit, les signes purpuriques cutanés commencent à s'estomper, mais la thrombopénie persiste à 22.000 plaquettes par mm3 le 19 juin. Le 24, bien qu'une hématurie microscopique existe encore, on commence à diminuer les corticoïdes à 8 comprimés de prednisolone quotidiens.

Le 26 juin un nouveau bilan de l'hémostase est réalisé :

- temps de saignement de Duke : 4 mn 30,
- test à la ventouse : négatif,
- numération plaquettaire : 77.000 par mm3, soit en nette amélioration,
- tests globaux de coagulation : subnormaux,
 - = temps de coagulation : 12 mn 45,
 - = temps d'Howell : 2 mn,
 - = test de tolérance à l'héparine I u. : 12 mn 55,
- temps de Quick : 12 s correspondant à 95 % d'activité du complexe prothrombine et accélérateurs,
- consommation de prothrombine : 30 %,
- temps de thrombine : 23 s 5,
- fibrinogène : 2,39 g.,
- lyse des euglobulines : 2 h. 30,
- redissolution du caillot : nulle.

Le thrombodynamogramme est d'amplitude a diminuée (26 mm), les temps de thromboplastino- et thrombinoformation sont normaux, le temps de fibrino-formation est augmenté. Les débits-minute urinaires des 28 juin et 2 juillet sont normaux, il n'y a plus d'hématurie microscopique. Les hémogrammes des 19, 25 et 26 juin sont strictement normaux quant aux globules rouges et blancs.

Le 30 juin les plaquettes sont à 174.000 par mm³, la thrombopénie est en bonne voie de restauration et l'enfant quitte le service le 2 juillet sous corticothérapie décroissante.

A noter que le MNI test du 10 juin est négatif et que les anticorps inhibant l'hémagglutination pour la rubéole sont positifs au 1/320.

Eric est revu en consultation le 8 août 1969, son état est très satisfaisant, il n'y a pas de signes cutanés hémorragiques, pas de splénomégalie. L'hémogramme est normal, de même le chiffre des plaquettes à 306.000 par mm³ ; le thrombodynamogramme, quoique d'amplitude un peu diminuée (41 mm) ne montre pas de troubles de la coagulation.

En résumé :

Eric a donc présenté un purpura thrombopénique aigu sévère apparu précocement au deuxième jour de l'éruption morbilleuse. L'évolution, inquiétante les premiers jours de par l'importance des hémorragies cutanéomuqueuses et viscérales, a été malgré tout assez rapidement favorable sous traitement symptomatique, à base d'hémostatiques, de transfusions sanguines et plaquettaires, et sous corticothérapie instaurée sept jours après le début des troubles hémorragiques dans le but d'améliorer la thrombopénie extrême persistante.

Observation N° 5

L'enfant LEM... Brigitte, âgée de 9 ans, est hospitalisée le 11 août 1967 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour syndrome hémorragique post-varicelleux s'accompagnant d'une thrombopénie à 10.000 plaquettes par mm³.

Les antécédents héréditaires, familiaux et personnels ne révèlent rien de pathologique. Actuellement, à la suite d'un retour de colonie de vacances, Brigitte présente une varicelle qui a débuté il y a huit jours. Depuis deux jours des épistaxis sont apparus et ont motivés un hémogramme, celui-ci révèle une anémie à 3.490.000 GB par mm³, une formule blanche normale quantitativement et qualitativement et surtout une thrombopénie intense à 10.000 plaquettes par mm³ qui est la cause de l'hospitalisation au Service.

A l'entrée, le 11 août, Brigitte est pâle, en assez bon état général, et présente un purpura pétéchiol diffus, prédominant aux membres inférieurs où il prend un aspect ecchymotique, voire nécrotique dans les régions pré-tibiales ; il y a également un piqueté purpurique du voile du palais et de la face postérieure de l'oropharynx. On note la présence d'hémorragies muqueuses : gingivorragies et épistaxis. Il existe encore des lésions varicelleuses dont quelques vésicules seulement sont hémorragiques. A part une splénomégalie de deux travers de doigt, percutable et palpable, et quelques adénopathies le reste de l'examen clinique est négatif.

L'hémogramme, fait en urgence, montre une anémie à 2.660.000 GR par mm³, une formule blanche normale quantitativement et qualitativement, et une thrombopénie sévère à 2.200 plaquettes par mm³. L'urée est à 0,28 g/l et la glycémie à 1,42 g/l. Une transfusion de sang frais est réalisée, et un traitement corticoïde instauré à raison de 40 mg de prednisolone quotidiens, sous couverture d'antibiotiques.

Le 12 août, le chiffre des plaquettes remonte à 40.000 par mm³, le temps de Quick est à 71 %, la VS à 50/96. Les hémorragies cutanéomuqueuses se tarissent et ne se reproduisent pas ; il n'y a pas d'hématurie même microscopique.

Le 16 août, l'état général est très amélioré ; les pétéchies et les ecchymoses sont en voie de disparition. Les examens hématologiques sont eux aussi meilleurs : le taux des thrombocytes est de 77.000 par mm³, des globules rouges de 4.300.000 et des globules blancs de 7.300. Le myélogramme est constitué par des étalements très riches, il y a anisocytose et anisochromie dans la lignée érythropoïétique, la série granulopoïétique est sans particularité et dans la lignée thrombocytaire les mégacaryocytes, d'aspect normal, sont en nombre normal, mais les plaquettes sont rares.

Le 19 août, la VS est à 21/43, l'hémogramme normal avec des plaquettes à un chiffre de 240.000 par mm³.

L'enfant quitte le service le 21 août, avec 25 mg de prednisolone par jour, la corticothérapie devant être définitivement arrêtée vers le 5 septembre.

En résumé :

Il s'agit d'une fillette de 9 ans qui, six jours après une éruption varicelleuse banale, a présenté brutalement un purpura thrombopénique intense, qui réagit très favorablement à une unique transfusion de sang frais et au traitement corticoïde à dose moyenne. L'évolution a été très rapide puisqu'en dix jours le taux des plaquettes effondré à 2.200 par mm³ est redevenu normal.

Observation N° 6

L'enfant SIM... Odile, âgée de 7 ans, est hospitalisée le 27 juin 1967 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour purpura généralisé s'étant installé au décours d'une parotidite ourlienne.

On ne trouve aucun antécédent pathologique particulier, ni familial, ni personnel, sauf une notion épidémiologique d'oreillons (le frère de la petite malade a présenté les oreillons trois semaines auparavant). L'histoire de la maladie actuelle est la suivante : le dimanche 18 juin Odile présente une parotidite ourlienne bilatérale, le lundi 19 apparaît une « éruption » non douloureuse et non prurigineuse, localisée aux régions pré-tibiales ; cette éruption purpurique s'étend progressivement, dans les jours suivants, au reste du corps, alors que se développe une sous-maxillite et que régresse la parotidite. Pendant cette évolution Odile reste sub-fébrile aux alentours de 38° C. La généralisation totale du purpura motive l'hospitalisation au Service.

A l'entrée, le 27 juin 1967, soit huit jours après le début de l'apparition du purpura, on note la présence de pétéchies disséminées sur tout le corps, atteignant même la plante des pieds et la paume des mains, avec un signe du lacet positif. Il y a en outre un érythème pharyngé mais sans signes hémorragiques. L'examen clinique des autres appareils est sans grande particularité, tout au plus met-il en évidence une micro-polyadénopathie, une rate perceptible à bout de doigt et une discrète hépatomégalie. La température est à 38° 4 C., l'état général est bon.

Au point de vue biologique les examens sont peu perturbés : l'hémogramme révèle 4.300.000 GR par mm³, une leucopénie à 2.800 GB avec formule leucocytaire normale, des plaquettes au taux de 187.000 par mm³ ; la VS est à 10/21 ; la glycémie, l'urée, les amylases sériques sont normales.

Le 30 juin, l'étude de l'hémostase est normale : temps d'Howell, test de tolérance à l'héparine, temps de thrombine et de fibrinogène sont normaux ; le temps de Quick est de 93 % ; la fibrine à 2,70 g.

Le thrombodynamogramme est peu perturbé avec une amplitude légèrement augmentée, des temps de thromboplastino- et thrombinoformation normaux, un temps de fibrinoformation diminué. Ce même jour le myélogramme montre des étalements riches ; les lignées granulopoïétique et érythropoïétique sont normales ; la seule anomalie réside dans la lignée thrombocytaire où l'on note de nombreux mégacaryocytes, les plaquettes étant en nombre normal.

Les réactions de déviation du complément pour la grippe et les adénovirus sont négatives, celle aux oreillons positive au 1/64.

Le traitement n'a compris qu'une couverture antibiotique.

En résumé :

L'évolution de ce purpura thrombopénique de type pétéchial pur, survenu chez une fillette de 7 ans, au cours des oreillons, a été très rapidement favorable sans thérapeutique.

Observation N° 7

Monsieur COL... Pierre, âgé de 19 ans, est hospitalisé le 15 décembre 1967 au soir à la Clinique des Maladies Infectieuses pour hyperthermie, purpura et suspicion de méningite.

On ne trouve aucun antécédent pathologique particulier, ni familial, ni personnel. La veille de l'hospitalisation le sujet ressent de violentes céphalées, des fourmillements dans les extrémités ; il est anorexique et abattu. Le jour de l'hospitalisation, au réveil, il constate l'existence d'un purpura pétéchial au niveau des membres inférieurs et des mains ; les céphalées sont intenses et il existe une pyrexie marquée à 39° 3 C. Ce tableau, associé à un léger méningisme, motive l'hospitalisation au Service.

A l'entrée, le 15 décembre au soir, l'état général est assez bon, un épistaxis modéré est présent, accompagné d'un purpura cutané de type pété-

chial localisé au niveau des membres inférieurs et des mains, et de pétéchies du voile du palais. Les examens des différents appareils sont normaux, on note seulement une rate perceptible et des adénopathies inguinales en rapport vraisemblablement avec des lésions cutanées situées au niveau des deux genoux ; il n'y a aucun signe neurologique. La température est à 39° 2 C. Le malade est mis sous surveillance intensive ; des hémocultures sont mises en route et on instaure un traitement antibiotique.

Le 16 décembre, les différents examens pratiqués donnent les résultats suivants :

- numération plaquettaire : 92.000 par mm³,
- hémogramme : 4.620.000 GR par mm³,
4.900 GB (PN 78, PB 0, PE 1, Lympho 17, Mono 4),
- temps de Quick : 20 s correspondant à une activité du complexe prothrombine et accélérateurs de 54 %,
- vitesse de sédimentation : 21 mm à la première heure,
48 mm à la deuxième heure,
- glycémie : 0,98 g/l,
- antistreptolysines : 100 unités,
- MNI test : négatif,
- examen cyto-bactériologique et chimique des urines : normal.

Enfin la ponction lombaire ramène un liquide clair et non hypertendu, contenant 2,4 cellules par mm³, 0,23 g/l d'albumine, 0,78 g/l de glucose. Ce jour, le sujet est apyrétique, la température étant à 36° 6 C. le matin et 37° 4 C. le soir. Dans la nuit la fièvre se rallume, la température est supérieure à 39° C. et s'y maintient toute la journée du 17 décembre.

Le 18 décembre, la température oscille entre 38° 5 et 39° C. puis va en décroissant progressivement les jours suivants pour se normaliser définitivement le 21 décembre. Le 18 décembre l'ECG, à part une tachycardie sinusale à 100, est normal ; la fibrine est à 4,10 g/l et un nouvel MNI test est négatif.

Le 19 décembre les plaquettes sont remontées à 116.000 par mm³ ; ce qui concorde avec la clinique, le syndrome purpurique étant en régression.

Le myélogramme montre des anomalies de maturation au niveau de la lignée granuleuse, sans atypies véritables cependant pouvant faire évoquer une hémopathie maligne ; la lignée érythrocytaire est normale, de même la lignée thrombocytaire, où les mégacaryocytes sont en nombre et d'aspect normaux, les plaquettes sont présentes d'une façon normale.

Le cliché pulmonaire ne montre pas d'image de lésion systématisée, mais une surcharge des images bronchiques sous les deux hiles.

Le 20 décembre une étude complète de l'hémostase est réalisée :

- temps de saignement de Duke : 2 mn 30,
- test à la ventouse : +,
- numération plaquettaire : 185.000 par mm³,
- rétraction du caillot à la quatrième heure : faible,
- temps de coagulation : 7 mn,
- temps d'Howell : 2 mn,
- test de tolérance à l'héparine : 14 mn,
- prothrombine : 100 %,
- proconvertine : 70 %,
- proaccéléline : 100 %,
- consommation de prothrombine : 1 mn 45,
- temps de thrombine : 22 s,
- fibrinogène : 6,69 g.,
- lyse des euglobulines : supérieure à 2 h. 30,
- redissolution du caillot : nulle.
- recherche d'anti F (anticorps antifibrine et précurseurs) : négative.

Le thrombodynamogramme est d'amplitude normale, mais les temps de thromboplastino-thrombino- et fibrinoformation sont diminués.

Le 30 décembre le myélogramme est tout à fait normal, les anomalies de la lignée granuleuse ont complètement disparu.

Un bilan viral a été réalisé : les prélèvements de gorge et de selles n'ont pas permis de mettre en évidence de virus ; la séroréaction d'inhibition de l'hémagglutination pour les arbovirus est négative ; la réaction de déviation du complément pour les adénovirus est négative pour les trois prélèvements faits en même temps que la recherche d'anticorps pour les gripes A, B, Sendaï dont nous donnons le détail ci-dessous :

- 15 décembre 1967 : recherche négative,
- 2 janvier 1968 : recherche négative,
- 20 janvier 1968 : grippe A, taux 1/16, recherche négative pour les autres souches.

En résumé :

Il s'agit d'un jeune homme qui, au cours d'une grippe caractéristique de par l'allure en V de la courbe thermique et affirmée par l'augmentation significative du taux des anticorps pour la souche A, a présenté au deuxième jour un purpura thrombopénique aigu, d'évolution spontanément et rapidement favorable sans traitement spécifique.

Observation N° 8

L'enfant CRI... Sophie, âgée de 5 ans et demi, est hospitalisée le 9 mars 1971 à la Clinique des Maladies Infectieuses pour purpura thrombopénique apparu au décours d'une rubéole.

On ne retrouve aucun antécédent pathologique particulier, tant personnel que familial, à part le fait que la mère est décédée il y a deux mois. Sophie présente le 6 mars une rubéole banale ; le 8 au soir, les parents constatent l'apparition de pétéchies et d'ecchymoses au niveau des membres inférieurs ainsi que des ulcérations de la muqueuse buccale. Le 9 mars, un bilan biologique est pratiqué en urgence par un laboratoire de la ville et donne les résultats suivants :

- V.S. à 29 et 60 mm respectivement à la première et deuxième heure ;
- 3.740.000 globules rouges par mm³ ;
- 4.300 globules blancs par mm³,

P. neutrophiles	38 %
P. éosinophiles	2 %
P. Basophiles	0 %
Lymphocytes	20 %
Moyens mononucléaires	19 %
Monocytes	8 %
Plasmocytes	8 %

(en faveur de la rubéole)
- 12.100 plaquettes par mm³ ;
- l'étude de la crase sanguine révèle un temps de saignement supérieur à 10 mn, un temps de coagulation globale en tube normal à 10 mn 30 s et un signe du lacet négatif.

Cette thrombopénie importante motive l'hospitalisation au Service.

A l'entrée, le 9 mars 1971, il existe un purpura de type pétéchial essentiellement, associé à quelques ecchymoses ; purpura localisé aux membres inférieurs et aux avant-bras ; au niveau de la bouche on retrouve de petites ulcérations qui peuvent correspondre à des bulles hémorragiques rompues. L'état général est bon, Sophie est apyrétique. Le reste de l'examen clinique est, en dehors de la présence d'adénopathies cervicales vraisemblablement dues à l'infection rubéoleuse, négatif ; en particulier il n'existe pas de splénomégalie percutable ou palpable.

Le 10 mars, l'état clinique de l'enfant reste excellent, le purpura n'a pas tendance à progresser. La numération plaquettaire montre déjà une augmentation des plaquettes à 25.000 par mm³ ; les globules rouges sont à 4.520.000 par mm³ et les globules blancs à 5.900, leur formule n'est pas réalisée. Le culot et le débit-minute des urines sont strictement normaux, de même les différents examens chimiques du sang. La vitesse de sédimentation est revenue à des valeurs subnormales avec respectivement 5 et 20 mn à la première et la deuxième heure ; le temps de Quick est à 14'' correspondant à une activité du complexe prothrombine-proaccélélerine-Stuart de 75 % de la normale.

Le 11 mars, le bilan de l'hémostase donne les résultats suivants :

- test à la ventouse : + (il est à noter que la pose du brassard pour la prise de sang fait apparaître de nombreuses pétéchies) ;
- numération plaquettaire : 240.000 par mm³ ;
- rétraction du caillot (4^e heure) très faible ;
- temps de coagulation selon Lee et White : 9 mn ;
- temps d'Howell : 3 mn 20 s ;
- temps de Quick à 12'', correspondant à une activité prothrombine et activateurs de 100 %.
- consommation de prothrombine : 29'' ;
- temps de thrombine : 22'' 50 ;
- fibrinogène : 3,98 g. ;
- lyse des euglobulines : supérieure à 2 h. 30 ;
- redissolution du caillot : nulle.

Le thrombodynamogramme est perturbé, d'aspect effilé ; le temps de latence r est normal à 6' 30, la constante de thrombine K illimitée, l'amplitude a inférieure à 19 mm, les temps de thromboplastino- et thrombinoformation sont normaux, mais il y a hypocoagulabilité.

Il n'a pas été pratiqué de myélogramme chez cette enfant encore très affectée par la disparition maternelle, étant donné la bénignité du purpura.

Le syndrome purpurique s'estompe rapidement et Sophie quitte le Service le 15 mars ; le seul traitement institué a été une polyvitaminothérapie.

En résumé :

Sophie a présenté un purpura thrombopénique aigu de faible intensité au décours d'une rubéole cliniquement évidente ; purpura d'évolution spontanément et très rapidement favorable puisqu'en trois jours le taux des plaquettes, effondré à 12.100 par mm³, s'est normalisé sans traitement spécifique.

B) Principales caractéristiques

Les principales caractéristiques de nos huit observations sont résumées dans le tableau des pages 36 et 37.

1) Caractères épidémiologiques.

De 1964 à 1971 nous avons observé 8 cas de purpura thrombopénique aigu secondaire à des viroses à la Clinique des Maladies Infectieuses, Service de Monsieur le Professeur DUREUX. Ces 8 cas se répartissent de la façon suivante :

- 4 cas après rougeole sur 335 rougeoles hospitalisées, soit 1,2 % de fréquence.
- un cas après varicelle sur 237 varicelles hospitalisées, soit une fréquence de 0,4 %,
- un cas après oreillons sur 161 cas d'oreillons hospitalisés, soit une fréquence de 0,6 %,

— un cas après la grippe.

— Nous n'avons qu'un cas secondaire à la rubéole qui est pourtant dans la littérature la cause la plus fréquente, et ceci pour plusieurs raisons :

- + la bénignité habituelle de la maladie fait que les enfants qui en sont atteints ne sont pas hospitalisés ;
- + la difficulté du diagnostic clinique de l'affection en l'absence de réactions sérologiques positives ;
- + enfin les cas qui se compliquent, notamment de purpura, ne sont pas hospitalisés à la Clinique des Maladies Infectieuses car l'épisode infectieux initial est méconnu ou relégué à l'arrière plan devant l'aspect inquiétant de la complication qui motive l'hospitalisation.

Les pourcentages donnés de la fréquence de la complication par rapport à la maladie virale incriminée ne sont que le reflet d'une statistique hospitalière, c'est-à-dire que les cas hospitalisés le sont en raison des complications existantes ou pour des raisons sociales ; cet échantillon n'est pas représentatif de la population de la région de Nancy.

On note, outre la virose mise en cause dans l'étiologie du purpura, l'existence, dans les antécédents proches, d'une autre virose dans trois cas : obs. numéro 1 : oreillons quinze jours avant la rougeolle ; obs. numéro 3 : varicelle précédent la rougeole ; obs. numéro 4 : rubéole un mois avant le début de la rougeole.

Les atteintes ont eu lieu deux fois au mois de décembre, deux fois en mars, trois fois en juin et une fois en août. Il est à remarquer que cinq cas sur les huit ont eu lieu la même année, en 1967.

En ce qui concerne **les sexes**, il y a une légère prédilection dans l'atteinte du sexe féminin, nous avons cinq filles pour trois garçons. **Les âges** s'étalent de 4 à 19 ans avec une dominance nette de la seconde enfance, de 4 à 9 ans, période où les maladies éruptives virales sont les plus fréquentes.

Le délai écoulé entre le début de l'éruption ou de la virose et l'apparition du purpura est court dans notre série puisqu'il varie de un à six jours.

2) Caractères cliniques.

L'intensité du syndrome hémorragique est très variable ; dans trois cas (obs. numéros 3, 6, 7) l'aspect cutané consiste en un purpura simplex, constitué uniquement de pétéchies ; dans quatre autres cas (obs. numéros 1, 4, 5 et 8) on note en plus des pétéchies, des ecchymoses dont une fois de type nécrotique (obs. numéro 5) ; dans le dernier cas (obs. numéro 2) il existe des hématomas cutanés. Dans les quatre cas où il existe des hémorragies muqueuses on trouve quatre fois des épistaxis, deux fois des gingivorragies (obs. numéros 1 et 4) et une fois des hémorragies conjonctivales (obs. numéro 5). Des hémorragies viscérales sont présentes dans trois observations (numéros 1, 2 et 4), l'hématurie est constamment retrouvée, deux fois macroscopiques et une fois microscopique, les hémorragies digestives existent dans deux cas : numéros 1 et 4. L'installation du syndrome hémorragique est toujours très rapide, en

TABLEAU RÉSUMÉ

Observations	Étiologie	Sexe	Age (en ans)	Mois de l'atteinte	Délai écoulé entre la virose et le purpura (J)	Aspect clinique						Anémie inf. à 3.000.000
						Purpura cutané	Hémorragies muqueuses	Hémorragies viscérales	Durée clinique du syndrome hémorragique	Etat général	Spénomégalie	
1	Rougeole (oreillon)	G	4	déc.	4	pétéchies ecchymoses	buccales épistaxis	moelena hématurie	2 j	peu altéré	—	+
2	Rougeole	F	6	juin	4	pétéchies hématomes		hématurie	10 j	bon		
3	Rougeole (varicelle)	F	5	mars	5	pétéchies				peu altéré	—	
4	Rougeole (rubéole 1 mois avt)	G	4	juin	1 j	pétéchies ecchymoses	buccales conjonctivales épistaxis	digestive hématurie	20 j	pas t. altéré au début	—	+
5	Varicelle	F	9	août	6	pétéchies ecchymoses nécrotique	épistaxis		4 j	assez bon	+	+
6	Oreillons	F	7	juin	1	pétéchies				bon	+	
7	Grippe	G	19	déc.	1	pétéchies	épistaxis		8 j	assez bon	—	
8	Rubéole	F	5½	mars	2	pétéchies ecchymoses			3 j	bon	—	

ES OBSERVATIONS

Plaquettes			Myélogramme			recherches virologiques	Thérapeutique		Evolution
	Délai de normalisation	Anticorps Antiplaquettes	Nombre de mégacaryocytes	Nombre de plaquettes	Thrombodynamogramme	P B D Adénovirus Grippe Oreillons Rubéole	Symptomatique	Corticoides	
00	15 j.	-	augmenté	diminué	normal		+ sang		guérison
00	2 mois et demi		augmenté légèrement	normal	perturbé hypocoagulabilité globale	- - - 1/8	+	Prednisolone 6 cp	guérison
00	16 j.				normal		néant	néant	guérison
00	2 mois	-	normal	diminué rares	perturbé hypocoagulabilité	- + 1/320	+ sang plaquettes	Prednisolone 12 cp	guérison
00	10 j.		normal	diminué rares			+ sang	Prednisolone 6 cp	guérison
00			augmenté	normal	leg. perturbé	- - + 1/64	néant	néant	guérison
00	10 j.		normal	normal	perturbé	- - - - - + 1/16 A	+		guérison
00	3 j.				perturbé		néant	néant	guérison

quelques jours, voire en quelques heures. Dans quatre cas l'atteinte a débuté au niveau des membres inférieurs. Il n'y a pas de relation entre le délai écoulé entre le début de l'exanthème et l'apparition du purpura et l'intensité du syndrome hémorragique. Celui-ci est trois fois (obs. n° 1, 4, 5) suffisamment important que pour entraîner une anémie inférieure à 3.000.000 GR par mm³, dont une fois inférieure à 1.400.000 GR (cas 4).

L'état général de ces enfants est dans la règle bon ou peu altéré. La maladie virale a eu toujours une évolution banale, dans des temps normaux, sans jamais avoir par elle-même de caractère de gravité.

La **splénomégalie** est franche dans l'observation numéro 5, la rate est seulement perceptible dans un cas et dans les six autres observations la rate n'est ni palpable, ni perceptible.

3) Caractères biologiques.

La biologie est dominée par l'existence de la **thrombopénie** ; celle-ci est très importante, inférieure à 20.000 plaquettes par mm³, dans cinq cas (obs. numéros 1, 2, 4, 5 et 8), moyenne dans l'observation numéro 7 où elle est inférieure à 100.000 plaquettes par mm³, et peu marquée dans deux cas (obs. numéros 3 et 6) où elle est supérieure à 100.000 plaquettes par mm³, mais, à ce sujet, il faut remarquer que la première numération plaquettaire a été faite plus de sept jours après le début des troubles hémorragiques et a pu, de ce fait, explorer la phase de restauration de la thrombopénie. Cette thrombopénie a duré de quatre jours à deux mois et demi pour les cas extrêmes, sans qu'il y ait de relation directe entre l'importance de l'effondrement du taux de plaquettes initial et le délai de normalisation du chiffre de plaquettes, ceci est prouvé par l'observation numéro 5 où la thrombopénie observée fut la plus sévère de nos malades (2.200 plaquettes seulement) n'a mis que dix jours à se restaurer, soit un des temps les plus courts que nous ayons observé.

Dans trois cas la thrombopénie s'est accompagnée d'une **anémie** importante, inférieure à 3.000.000 de GR par mm³ (obs. numéros 1, 4 et 5) ; vraisemblablement due à une déperdition sanguine. Le nombre des globules blancs est très variable, allant de la leucopénie à 2.800 par mm³ à l'hyperleucocytose à 23.500 par mm³, avec formule leucocytaire généralement normale, seule dans l'observation numéro 2 nous avons noté l'existence d'une éosinophilie à 6 % à l'entrée et qui a augmenté jusque 10 % au maximum.

La thrombopénie a entraîné d'autres **perturbations de l'hémostase** ; ces perturbations sont parfois peu marquées dans nos bilans de l'hémostase car ceux-ci ont souvent été réalisés quelques jours seulement après l'hospitalisation alors qu'un traitement symptomatique du syndrome hémorragique avait été institué d'emblée. Néanmoins :

- le signe du lacet ou le test à la ventouse est positif dans 4 cas (obs. numéros 2, 3, 7 et 8) ;
- le temps de saignement est augmenté dans les observations numéros 2 et 8, normal ou pas recherché dans les autres cas ;

- la rétraction du caillot est nulle en 4 h. dans le cas 2, très faible dans le cas 8, normale ou non recherchée dans les autres ;
- le thrombodynamogramme, réalisé chez sept malades, est trois fois normal ou subnormal (obs. numéros 1, 3, 6) et quatre fois perturbé (obs. 2, 4, 7 et 8) d'aspect effilé avec diminution importante de l'amplitude, temps de latence r augmenté, constante de thrombine K très augmentée, voire illimitée, traduisant une hypocoagulabilité globale.

La recherche d'anticorps antiplaquettaires, par la méthode des thrombo-agglutinines ou par fixation du complément, réalisée dans deux cas (obs. numéros 1 et 4) est négative les deux fois.

Le myélogramme, pratiqué chez six de nos patients, ne montre jamais de grosses perturbations de la lignée thrombocytaire ; en ce qui concerne les mégacaryocytes leur aspect est normal, leur nombre est normal dans trois cas (obs. numéros 4, 5, 7) et trouvé augmenté dans les trois autres (obs. numéros 1, 2 et 6) ; quant aux plaquettes elles sont rares dans deux cas (obs. numéros 4 et 5), diminuées dans le cas 1 et en nombre normal dans les trois autres cas (obs. numéros 2, 6 et 7). Le myélogramme a, en outre, parfois montré des signes de régénération des autres lignées sanguines lorsque les déperditions dues aux hémorragies avaient été importantes ; enfin dans l'observation numéro 7, il y avait des perturbations inquiétantes de la série granulopoïétique.

4) Evolution. Thérapeutique.

L'évolution de ces purpuras thrombopéniques post-viraux a été favorable en moins de trois mois, quelque soit le traitement institué. Ce dernier a comporté des antibiotiques, de la vitamine K, des hémostatiques, des transfusions de sang et de plaquettes le cas échéant ; les corticoïdes ont été utilisés en plus dans trois cas (obs. numéros 2, 4 et 5) sans qu'on puisse conclure quant à leur efficacité, puisque dans l'observation numéro 4 la dose quotidienne de 30 mg de prednisolone a dû être doublée au bout de six jours avant que la remontée du taux de plaquettes ne se produise. Dans trois cas (obs. numéros 3, 6 et 8) aucun traitement n'a été institué.

IV) REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE

A) Caractères épidémiologiques

La fréquence du purpura thrombopénique post-viral est rarement déterminée en fonction de la virose en cause mais généralement en fonction des purpuras thrombopéniques « idiopathiques ». En ce qui concerne la rougeole ROMANI et GIANNINI (53) ont un seul cas de purpura thrombopénique aigu sur 881 cas de rougeoles observés en cinq ans, dont 83 ont été compliqués ; soit un pourcentage de 0,11 % pour le purpura qui est bien plus faible que le nôtre qui est de 1,20 %.

Nous n'avons qu'un cas de rubéole, pour laquelle BRODY et Coll. (10) trouvent deux cas de pétéchies généralisées sur 110 cas de rubéole clinique, pas de cas de mononucléose infectieuse qui se complique deux fois de thrombopénie sur 300 cas recensés par PADER et GROSSMANN (48), trois fois sur 300 cas, également de RADEL et SCHORR (in 37).

En rassemblant 21 cas de purpura thrombopénique, d'origine virale diverse, publiées (8, 11, 12, 18, 22, 23, 27, 30, 31, 33, 34, 52, 57, 59, 61) on constate que l'**atteinte dominante** se fait de novembre à juin ; pour MONNET et LAURAS l'atteinte se fait essentiellement à la fin de l'hiver et au printemps puisqu'ils ont observé 29 cas de mars à juillet sur un total de 40 cas ; pour NOUAÏLLE-DEGORCE (46), le maximum de l'atteinte se trouve entre mars et septembre ; quant à nos résultats ils sont plus dispersés, notre série étant trop petite pour que nous puissions conclure en ce qui concerne la date d'atteinte.

L'atteinte des deux sexes est à peu près identique, dans l'ensemble. Si pour la rubéole FERGUSON (21) et ADKINS (2) ont trouvé une prépondérance féminine variant du double au triple, VERGER (63), en 1970, présente sa statistique avec quatre filles et quatre garçons. Pour la varicelle, BEYER (8), dans sa revue de la littérature, note huit garçons plus son cas personnel contre seulement cinq filles. De même pour la rougeole, SOYER (59), a dix-sept garçons contre onze filles. Les revues plus générales, englobant différentes viroses, retrouvent l'absence de prédominance d'un sexe sur l'autre, ainsi MONNET et LAURAS (37), sur 40 cas, ont vingt-et-un garçons et dix-neuf filles atteints, alors que nous trouvons une légère prédominance dans l'atteinte du sexe féminin.

L'âge des malades, pour SOYER, varie de 8 mois à 17 ans avec une prédilection de 2 à 7 ans, âges que trouve également FERGUSON — de 3 à 7 ans — et BEYER — 4 à 7 ans — et qui sont les nôtres également puisque six de nos malades sur huit sont âgés de 4 à 7 ans : alors que TERRAGNA, sur sept malades, en a cinq qui ont plus de 7 ans.

Le délai qui sépare l'apparition de l'exanthème, qui a d'ailleurs une évolution classique et banale généralement, du début du purpura est légèrement variable en fonction de la maladie virale. Pour la rubéole, si ce délai peut varier de un à quinze jours, il est en général inférieur à une semaine avec un maximum de fréquence au cinquième jour pour ADKINS et FERNBACH, au troisième jour pour la plupart des auteurs (37, 52, 63), comme dans notre observation.

Pour la rougeole ce délai est un peu plus long ; SOYER trouve l'incidence maximale au septième jour, CHABERT (11) présente deux cas où le délai est plus court : 4 et 6 jours ; c'est ce que nous constatons également dans nos quatre cas de rougeole où le délai a été au maximum de cinq jours. SERINGE et ARNAL (57) rapportent un cas où le purpura précède l'exanthème morbilleux de cinq jours.

Pour la varicelle BEYER pense que le purpura apparaît le plus souvent vers le cinquième jour après l'éruption ; en réalité les résultats sont beaucoup plus dispersés car si l'incidence est grande du premier au dixième jour — et notre observation numéro 5 concernant une varicelle entre dans ce cadre — il y a encore un bon nombre de cas plus tardifs même après trois semaines (cas de DURAND : 35 jours, de MERLINI, de WELCH : trois semaines). Plus récemment des auteurs ont décrit des cas de purpura apparus, comme dans le cas de rougeole de SERINGE et ARNAL, au cours de l'incubation de la virose, 5 jours avant l'éruption varicelleuse dans l'observation de KLEIN et BAZINET, 18 jours avant dans l'observation de LOPEZ et LUHBY (qui considèrent que l'incubation de la varicelle varie de 11 à 21 jours).

Pour les oreillons, MONNET et LAURAS trouvent un délai plus long, variant de 8 à 18 jours. LORENZI (31), dans son observation, présente un cas où ce délai est de 27 jours, mais reconnaît qu'il est en règle inférieur à 21 jours. Quant au cas que nous présentons, le délai est très court, le purpura étant apparu le lendemain de la parotidite.

B) Caractères cliniques

L'apparition du purpura est brutale et son extension à tout le corps est rapide, en quelques jours, voire en quelques heures. Il y aurait une prédilection de début au niveau des membres inférieurs, ce que nous retrouvons dans quatre de nos observations. On est pratiquement toujours en présence d'un **purpura diffus, rarement pétéchiial pur**, mais pétéchiial et ecchymotique le plus souvent, parfois associés à des hématomes spontanés ou plus fréquemment provoqués, aux endroits de ponctions veineuses et injections intramusculaires. Le syndrome hémorragique limité aux manifestations cutanées est assez rare puisque SOYER, dans sa thèse, ne note que quatre purpuras simplex au décours de la rougeole, VERGER en a trois cas sur huit purpuras post-rubéoleux ; proportions que nous retrouvons puisque sur huit observations, trois seulement ne présentaient que des signes cutanés. Dans la majorité des cas il s'ajoute un **syndrome muqueux** où par ordre de fréquence décroissante se

voient des épistaxis, quasiment constants, des gingivorragies, des hémorragies conjonctivales et enfin des otorragies rarissimes.

Les **hémorragies viscérales** sont plus rares mais non exceptionnelles ; les hématuries sont actuellement reconnues comme étant les plus fréquentes, qu'elles soient microscopiques ou macroscopiques ; seul Nouaille Degorce pense qu'elles sont rares, les hémorragies gastro-intestinales sont moins fréquentes et habituellement le fait des cas les plus graves ; mais la présence d'un moe-léna de petite importance n'est-il pas simplement la conséquence d'un épistaxis dégluti plutôt que la traduction d'un saignement intestinal ? STAUB (60) signale un cas de métrorragies importantes chez une fille de 14 ans, les hémorragies génitales sont rares dans les purpuras thrombopéniques post-viraux du seul fait que ceux-ci intéressent essentiellement des enfants et non des sujets en période d'activité génitale. Enfin, les hémorragies cérébro-méningées sont exceptionnelles, HUDSON (26) et FERGUSON (21) en signalent chacun un cas ayant entraîné la mort. Actuellement il est reconnu que l'importance de la thrombopénie et du syndrome hémorragique n'est en relation ni avec l'intensité de l'exanthème, ni avec la brièveté du délai d'apparition du purpura ; fait bien illustré par notre observation numéro 6 où le purpura de type pétéchiial pur apparaît le lendemain de la parotidite et ne s'aggrave pas bien qu'une sous maxillite se révèle par la suite. Ce syndrome hémorragique évolue, dans la majorité des cas, de quelques jours à trois semaines, de 3 à 19 jours pour SERINGE et ARNAL, jusqu'à un mois pour le premier malade de CHABERT et Coll., de 2 à 20 jours dans notre série.

L'état général des sujets est en règle remarquablement conservé (MONNET et LAURAS) et dans les quelques cas où il est altéré c'est la conséquence de l'anémie sévère secondaire aux hémorragies — comme dans notre observation numéro 4 — et non point la traduction de l'existence d'un syndrome malin infectieux. La **température** est normale ou subnormale. Le reste de l'examen clinique est le plus souvent lui aussi normal, une **splénomégalie** est rarement notée (BEYER, HUDSON) bien que SOYER la signale cinq fois sur quinze rates examinées ; les adénopathies seraient encore plus rares ; personnellement nous avons trouvé une splénomégalie franche dans un cas seulement.

C) Caractères biologiques

Au point de vue biologique le signe majeur est la **thrombopénie** qui, de principe est inférieure à 100.000 plaquettes par mm³ pour MONNET et LAURAS et même le plus souvent en-dessous de 50.000 pl./mm³, ce qui est le cas pour 36 de leur 40 malades et dans 26 cas la thrombopénie est même à moins de 30.000 plaquettes par mm³. Cette hypoplaquettose extrême était déjà signalée par BEYER et Coll. et par SOYER qui trouve un taux moyen de 35.000 plaquettes par mm³ ; il est d'ailleurs fréquent de voir des valeurs effondrées aux environs de 10.000, voire moins encore. En outre, DURAND et Coll. et VERGER et Coll. signalent la présence de plaquettes anormales par leur grande taille. Cette thrombopénie est d'installation rapide, le maximum de la chute du taux

des plaquettes serait très précoce dans la rubéole, plus tardif dans la varicelle : jamais avant le cinquième jour pour BEYER. Le retour à la normale du chiffre des plaquettes varie de 2 à 180 jours pour MONNET et LAURAS, de 5 à 30 jours pour TERRAGNA et COTTAFAVA (61), de 10 à 90 jours avec une moyenne de 39 jours pour VERGER, chiffres voisins de ceux d'ADKINS et FERNBACH et de ceux de nos observations.

On ne signale aucune anomalie au niveau des **globules rouges**, l'anémie étant directement fonction de l'importance du syndrome hémorragique. La leucopénie classique au cours des maladies virales est inconstamment retrouvée, une hyperleucocytose n'étant pas rare ; la formule leucocytaire est généralement normale, l'éosinophilie étant rare, voire absente dans 6 cas sur 16 (BEYER) ou de peu d'importance quand elle existe (taux de 4 % dans le cas de DURAND et Coll.) ; nous ne retrouvons d'ailleurs qu'un cas d'éosinophilie (à 10 %) dans notre série.

Les troubles de l'hémostase sont assez constants. Le signe du lacet et le test à la ventouse sont positifs ; le temps de saignement allongé, le temps de coagulation normal, la rétraction du caillot est retardée et même souvent nulle à la vingt-quatrième heure.

Le Thrombodynamogramme est souvent perturbé, de type aplaquettaire, avec augmentation des constantes linéaires r et K et diminution marquée de l'amplitude lui donnant un aspect effilé assez caractéristique.

Le myélogramme révèle des lignées érythroïdique et granulopoïétique quantitativement et qualitativement normales. Une hyperplasie de la lignée thrombocytaire est retrouvée par la plupart des auteurs et par nous-mêmes dans trois cas sur six. Cette mégacaryocytose est constituée en majorité par des formes immatures ou jeunes, d'aspect normal pour ADKINS, LUSHER, TERRAGNA et LORENZI ; par contre pour CHABERT, STAUB et LOPEZ ce sont les mégacaryocytes matures qui sont augmentés, en plus, les deux derniers auteurs décrivent des altérations morphologiques du noyau qui est hypersegmenté, voire pycnotique, avec vacuolisation et hyalinisation du cytoplasme. Ces altérations sont précoces, dès le premier jour (STAUB). Tous les auteurs constatent un trouble de la plaquettogénèse : la production de plaquettes est nettement diminuée chez les malades de LOKIETZ, absence ou rareté des mégacaryocytes à formation plaquettaire ; les plaquettes dans la moëlle sont rares, déformées parfois (STAUB), voire totalement absentes (TERRAGNA, CHABERT, BEYER). La restitution ad integrum se fait dans des délais variables et précède dans le temps la remontée du taux des plaquettes circulantes ; le malade de LOPEZ et LUHBY, a son deuxième myélogramme, qui réalisé 5 jours après le premier, est redevenu strictement normal ; STAUB qui effectue un deuxième myélogramme trois mois après le premier chez trois de ses malades, le trouve normal, avec une fois, une thrombocytogénèse accentuée associée à une éosinophilie modérée.

La recherche d'anticorps antiplaquettes est le plus souvent négative comme le signalait déjà ALAGILLE en 1961, quelque soit la méthode employée. C'est ainsi que sur 37 recherches collectées dans la littérature (2, 11, 18, 21,

31, 33, 37, 57, 59) il n'y a que sept résultats positifs dont un faiblement. Mais comme le fait remarquer LORENZI ce fait est peut-être dû à l'insuffisance de nos méthodes de mise en évidence des anticorps antiplaquettaires.

L'isolement du virus causal chez ces malades atteints de purpura thrombopénique est très difficile. Les recherches des différents auteurs dans le rhinopharynx et les selles sont négatives, comme dans notre étude ; seuls MANDE, CORBIN, HASSAN et BOUE (33) ont réussi à isoler à deux reprises du nez et de la gorge de leur malade le virus de la rubéole.

D) Evolution

L'évolution, dans pratiquement tous les cas, se fait vers la guérison dans un laps de temps assez rapide, de quinze jours à trois mois au maximum en général ; c'est ce critère évolutif qui permet de parler de purpura thrombopénique aigu. L'évolution fatale est exceptionnelle, deux cas au cours de la rubéole signalés par AKROID (1) et par MORSE (39), cinq cas au cours de la rougeole dont un seul, celui d'HUDSON (26), où la thrombopénie est affirmée. La mort est due soit à l'intensité des hémorragies, soit à une hémorragie dans une zone vitale, cérébrale en l'occurrence. Pour la majorité des auteurs, l'évolution chronique n'existe pas bien que LUSHER en signale la possibilité. Cette évolution favorable est donc de règle, quelques soient les modalités thérapeutiques instituées, que nous envisageons au chapitre suivant.

En résumé :

Les données que nous retirons de l'analyse de nos huit observations s'accordent assez bien avec celles de la littérature :

- fréquence faible du purpura thrombopénique par rapport à la fréquence de la maladie virale causale ; et parmi les viroses incriminées, grande fréquence des fièvres éruptives ;
- atteinte prédominante en hiver et au printemps ;
- atteinte sensiblement identique des deux sexes ;
- atteinte surtout de la seconde enfance, période à laquelle les maladies virales sont les plus fréquentes ;
- le délai écoulé entre le début de l'exanthème et l'apparition du purpura est court, généralement entre trois et sept jours ;
- le tableau clinique est typique : purpura cutané souvent intense, de type pétéchiol et ecchymotique. hémorragies muqueuses fréquentes avec épistaxis quasi-constants ; hémorragies viscérales plus rares dominées par les hématuries ; les hémorragies dans des zones vitales sont exceptionnelles. Ce syndrome hémorragique, souvent très préoccupant, contraste avec la négativité du reste de l'examen clinique, notamment l'état général est en règle bien conservé, la splénomégalie rarement retrouvée ;

- au point de vue biologique la thrombopénie, souvent intense, inférieure à 20.000 plaquettes par mm³, domine le tableau ; l'anémie retrouvée est fonction de l'intensité des hémorragies ; le chiffre des globules blancs est très variable ; le signe du lacet ou de la ventouse est positif ; les perturbations du thrombodynamogramme reflètent l'hypoplaquettose ;
- la recherche d'anticorps antiplaquettaires est le plus souvent négative ;
- le myélogramme est riche en mégacaryocytes jeunes ou matures, le plus souvent d'aspect normal, mais il n'y a pas ou très peu de mégacaryocytes plaquettoènes, de même les plaquettes sont rares ou absentes ;
- l'évolution, sous thérapeutique symptomatique du syndrome hémorragique, est rapidement favorable et se fait vers la guérison en moins de trois mois ; la disparition du syndrome hémorragique clinique précédant la normalisation du taux des plaquettes.

V) ASPECTS THERAPEUTIQUES

Le traitement revêt deux aspects :

- traitement d'urgence symptomatique du syndrome hémorragique,
- traitement « spécifique » à visée étiopathogénique.

A) Traitement d'urgence symptomatique du syndrome hémorragique

Dans tous les cas un traitement symptomatique et prophylactique des hémorragies doit être entrepris, parfois même d'extrême urgence. Il repose sur l'administration d'hémostatiques et de protecteurs vasculaires, l'injection de vitamine K est systématique, les auteurs italiens recourent volontiers à l'acide epsilon-aminocaproïque également recommandé par GOUEMAND (24), mais les résultats ne semblent pas supérieurs à ceux obtenus avec les autres médications. Dans de nombreux cas le syndrome hémorragique est suffisamment important pour entraîner une anémie qu'il faut corriger par des transfusions de sang frais si possible car elles apportent des facteurs de la coagulation actifs. Pour pallier aux thrombopénies sévères, et toujours dans un but hémostatique, des transfusion plaquettaires ont été réalisées par certains auteurs, cette technique, assez difficilement réalisable autrefois, semble devoir être de plus en plus employée actuellement. Nous l'avons utilisée une fois seulement.

Généralement avec l'arsenal thérapeutique ci-dessus décrit, on arrive à enrayer les hémorragies même graves. Une seule fois, SERINGE et ARNAL ont été conduits à pratiquer une exsanguino-transfusion en présence d'un syndrome hémorragique incontrôlable dans le but d'éviter d'éventuelles complications cérébro-méningées ; ce qui entraîna instantanément et de façon frappante l'arrêt des hémorragies. Les cas qui réagissent peu ou lentement au traitement symptomatique posent le problème d'un traitement spécifique.

B) Traitement « spécifique »

Celui-ci se résume à l'utilisation de la corticothérapie.

En sa faveur militent les faits suivants :

- elle tonifie les parois vasculaires, cette action est reconnue par tous les auteurs, même par les détracteurs de la corticothérapie ;
- elle raccourcit l'évolution clinique du syndrome hémorragique et empêche l'évolution vers la mort (57), elle éviterait les complications hémorragiques du système nerveux (2, 26, 30, 61) ;
- elle favoriserait la remontée plaquettaire (57), au moins au début (63) ;

- elle agit surtout sur le temps de saignement qu'elle fait diminuer (63) ;
- si elle n'est pas vraiment un traitement spécifique son action est généralement favorable (8) ;
- enfin, elle serait une thérapeutique à visée étiopathogénique pour les auteurs qui considèrent que la thrombopénie résulte d'un processus immuno-allergique.

Mais l'action des corticoïdes n'est pas toujours très spectaculaire ; DURAND (18) a même observé une thrombopénie s'aggraver sous corticothérapie et émet l'hypothèse qu'il y aurait un seuil d'efficacité à atteindre. Pour RICHARD et Coll., son action sur le syndrome hémorragique, quel qu'en soit son mécanisme, ne justifie son application qu'à posologie modérée et limitée dans le temps étant donné la bénignité du purpura thrombopénique post-viral.

Il ne faut pas oublier que la corticothérapie est une thérapeutique majeure, non dénuée de danger, surtout dans une maladie virale. Aussi étant donné ses inconvénients, le fait que même dans les purpuras thrombopéniques aigus et subaigus idiopathiques elle ne raccourcit pas la durée d'évolution, quelque soit la posologie, par rapport aux cas non traités (17), l'évolution rapidement et spontanément favorable de la thrombopénie, certains auteurs y sont opposés, d'autant plus que pour LUSHER et ZUELZER et pour MONNET et LAURAS, elle retarde la remontée plaquettaire.

Le dernier argument contre l'utilisation de la corticothérapie est apporté par NAJEAN (45) qui pense que la thrombopénie peut résulter d'un défaut de production plaquettaire, et dans ce cas les traitements (notamment les corticoïdes) du purpura thrombopénique idiopathique « commun » sont inefficaces et souvent dangereux.

La splénectomie n'a évidemment pas d'indication dans ces purpuras thrombopéniques aigus.

En conclusion, quelle attitude thérapeutique faut-il adopter ?

Le traitement symptomatique doit être mis en route dans tous les cas. En ce qui concerne les corticoïdes, s'ils semblent inutiles dans la majorité des cas, ils ne peuvent être proscrits de façon formelle. Ils semblent contre indiqués de façon formelle actuellement au décours de la varicelle. Ils **semblent** indiqués dans les cas avec hémorragies importantes et altération grave de l'état général, et dans les cas où le diagnostic de purpura thrombopénique post-viral n'est pas certain.

VI) PATHOGENIE

La pathogénie de ces purpuras thrombopéniques aigus post-viraux n'est pas encore parfaitement élucidée ; en 1967 pour MANDE et Coll., « le mécanisme est discuté », en 1970 pour VERGER et Coll., « la pathogénie demeure toujours très incertaine ». Deux hypothèses principales sont retenues :

- soit une action directe du virus sur les plaquettes circulantes et ou bien une action au niveau de la moëlle osseuse ;
- soit un mécanisme d'ordre immuno-allergique, qui semble le plus en faveur.

A ces deux hypothèses nous ajouterons celle de la mise en jeu d'un éventuel hypersplénisme infectieux.

A) Action directe du virus

1) Le virus peut agresser directement les plaquettes circulantes.

Ceci a été démontré, d'une part, in vitro pour le virus de la maladie de Newcastle capable de lyser les plaquettes humaines dont la morphologie est modifiée, ce qui entraîne leur impossibilité d'intervenir dans la rétraction du caillot (in 19) ; d'autre part, la microscopie électronique et la méthode des anticorps fluorescents ont montré une véritable absorption des virus par le système plaquettaire (11), ce qui a été confirmé par le fait que les myxovirus influenzae et d'autres myxovirus ont été vus dans les plaquettes d'êtres humains (JERUSHALMY et Coll. in 47). Personnellement nous n'avons pas été en mesure de faire des recherches aussi spécialisées pour infirmer ou confirmer cette hypothèse, et si les arguments en faveur ne sont pas très nombreux on n'en trouve aucun permettant de nier formellement cette éventualité.

2) Le virus peut également agir directement au niveau de la moëlle osseuse, sur les mégacaryocytes eux-mêmes, comme tendraient à le prouver les arguments suivants :

— La survenue du purpura thrombopénique après un intervalle libre par rapport à l'infection initiale correspondrait au temps de latence nécessaire entre l'agression première des virus sur les mégacaryocytes (qui n'est pas obligatoirement du type destructif) et la survenue des hémorragies conséquentes (37). Il faut remarquer que dans les maladies virales qui se compliquent parfois de purpura thrombopénique une thrombopénie est plus fréquemment rencontrée : ALAGILLE (3), dans sa revue des thrombopénies au cours des affections virales, signale quelques cas où la thrombopénie est isolée, sans signes hémorragiques ; pour CHAROCOPOS (13) la thrombopénie est constante dans la période pré-éruptive de la rougeole ; dans la rubéole congénitale, SAIDI et Coll. (55)

trouvent 325 cas de thrombopénies qui ne donnent lieu à des signes cliniques que dans 275 cas ; enfin OSKI et NAIMAN (47) relèvent, chez 86 % de leurs sujets vaccinés par le virus vivant atténué de la rougeole, une thrombopénie.

— Le fait que le nombre de mégacaryocytes dans la moëlle soit normal ou augmenté peut correspondre au fait que ceux-ci subissent un blocage à un certain stade de maturation. C'est l'avis de MANDE et Coll. (33) en ce qui concerne le virus de la rubéole. Ils se fondent sur les expériences de BOUE, PLOTKIN et BOUE. Ces auteurs ont démontré que le virus de la rubéole n'a pas le même effet cytopathogène que les autres virus : ce qui domine c'est l'action inhibitrice du virus sur la division de certaines cellules ; cette action, très sélective, est en relation avec l'organe dont sont issues les cellules souches. Cette action inhibitrice s'accompagne de cassures chromosomiques dans près de 50 % des cellules infectées. Si on retient ce phénomène d'inhibition cellulaire, il est logique de ne point trouver les stades ultérieurs normaux de la maturation des mégacaryocytes, et c'est ce que l'on constate dans la moëlle : rareté, voire absence complète des plaquettes, diminution de la plaquetogénèse (LOKIETZ, RICHARD, CHABERT...) objectivée par l'absence de mégacaryocytes à formation plaquettaire et évoquée également par l'aspect des mégacaryocytes (30, 37, 60).

Ce mécanisme est également invoqué par OSKI et NAIMAN pour expliquer la thrombopénie dans les suites de la vaccination antimorbillieuse ; en effet, dans ce cas, le dosage des phosphatases acides du sérum se révèle normal chez deux des patients, et même diminué de façon significative chez les trois autres patients étudiés ; ceci est en faveur d'une diminution de la production de plaquettes, donc de l'origine médullaire de la thrombopénie, puisque en cas de destruction exagérée des plaquettes, les phosphatases acides du sérum sont à un taux élevé, supérieur à la normale (47),

— Pour certains auteurs, l'aspect des mégacaryocytes est anormal : hyalinisation voire vacuolisation du cytoplasme, altération du noyau (30, 60, 61). Ces anomalies pourraient être le reflet de la présence du virus dans la cellule souche de la lignée thrombocytaire.

Il nous semble que, s'il est possible que les virus aient une action directement thrombopénisante, celle-ci doit s'exercer en même temps au niveau des plaquettes circulantes et au niveau des cellules souches de la moëlle osseuse. Mais, actuellement, aucune preuve formelle n'a jamais été apportée : il n'a pas été possible encore d'isoler un virus à partir de mégacaryocytes de sujets atteints de purpura thrombocytopénique aigu post-viral (30), ni de mettre en évidence la fixation virale sur les mégacaryocytes (37).

B) Mécanisme immunoallergique

Un mécanisme indirect d'ordre immuno-allergique est le plus communément admis pour expliquer la thrombopénie aiguë post-virale. **En sa faveur**, plaident des arguments cliniques, biologiques et l'action parfois bénéfique de la corticothérapie.

Le caractère aigu, le début brutal, le délai de latence entre la virose et le début des troubles hémorragiques, la thrombopénie extrême observée et l'évolution rapidement favorable du purpura évoquent un mécanisme allergique (19). La date de survenue assez constante de la thrombopénie pour une maladie donnée, en moyenne vers le cinquième-sixième jour pour la rougeole, un peu plus précocement pour la rubéole, c'est-à-dire à l'époque où se constitue l'immunité, est en faveur d'un processus immuno-allergique. C'est d'ailleurs également à cette époque que surviennent les accidents encéphalitiques de la rougeole qu'un certain nombre d'arguments cliniques, anatomiques et expérimentaux permettent de considérer comme étant en relation avec un processus immuno-allergique vis-à-vis du névraxe. Le délai s'écoulant entre l'agression virale et l'apparition des manifestations thrombopéniques pourrait correspondre au temps de formation des anticorps antiplaquettes.

Mais comment se forment ces anticorps ? Il existe plusieurs possibilités :

1) Le virus pénètre dans la plaquette, altère le métabolisme de celle-ci qui devient antigénique, induisant la formation d'auto-anticorps (31, 61).

2) Le virus entraîne la production de facteurs plasmatiques antiplaquettaires, ces facteurs étant l'anticorps antiviral agissant comme anticorps autologues (33, 34) des plaquettes (61).

3) D'autres hypothèses plus spéculatives ont été émises : la virose entraînerait la mutation d'un clone de cellules compétentes qui produiraient des autoanticorps antiplaquettes (61) ou bien l'absorption occasionnelle d'une grande quantité du complexe antigène viral-anticorps viral, à la surface des plaquettes, altérerait celles-ci et entraînerait une diminution de leur durée de vie (61).

Quelque soit le mécanisme de formation des anticorps, ceux-ci ont parfois été isolés dans des cas de purpura thrombopénique aigu post-viral ; les résultats positifs sont variables selon la technique employée pour leur mise en évidence et selon les auteurs.

NOUAILLE-DEGORCE, utilisant le test de consommation de l'antiglobuline de MOULINIER (40) chez douze malades, a deux résultats positifs seulement ; mais utilisant le test de consommation d'antiglobuline non-gamma de MOULINIER et SERVANTIE (41), il a neuf résultats positifs sur 12 cas étudiés, soit 75 % de succès. Il fait remarquer que ce test est positif dans 80 % des purpuras aigus et qu'il n'est positif que dans 5,8 % des purpuras thrombopéniques chroniques. Pour MOULINIER et SERVANTIE, il s'agit d'anticorps fixant le complément, or comme la majorité des anticorps viraux consomment également le complément, on peut donc logiquement envisager une identité ou du moins une liaison étroite entre les anticorps antiplaquettaires et les anticorps antiviraux. Le fait que ces anticorps soient portés par la fraction non gamma des globulines du sérum explique la difficulté de leur mise en évidence.

La présence d'anticorps antiplaquettaire a été retrouvée dans un tiers des cas environ par PRATESI et LUSHER ; cette constatation n'est cependant pas constante même dans les mains de ces auteurs (in 52). MONNET et LAURAS

n'ont eu, sur 24 cas étudiés, que deux résultats positifs pour la recherche d'anticorps incomplets par consommation d'antiglobuline humaine et deux résultats positifs également pour la recherche de thromboagglutinines ; dans les 21 autres cas les deux recherches étaient négatives. Personnellement, dans nos deux observations où la recherche de thromboagglutinines et d'anticorps antiplaquettaires fixant le complément a été réalisée, elle s'est révélée négative. Ce fait est le plus fréquent : sur 37 recherches d'anticorps antiplaquette publiées (2, 11, 18, 31, 33, 37, 57, 59) il n'y a que sept résultats positifs dont un faiblement positif, LORENZI et DAMILANO (31), en 1968, qui sont les seuls auteurs à prendre parti uniquement pour la théorie immunologique de la thrombopénie, fondent leur argumentation sur les points suivants :

— Successivement, dans le sérum de sujets thrombopéniques, ont été mises en évidence des agglutinines plaquettaires, des lysines, des précipitines et des opsonines.

— On a démontré la possibilité d'induire, chez des individus sains, l'apparition d'un syndrome thrombopénique, en administrant du sérum de sujets atteints de purpura thrombopénique.

— Le fait que l'on ne rencontre pas dans tous les cas de purpuras thrombopéniques post-viraux d'anticorps antiplaquettes ne serait à imputer qu'à l'insuffisance de sensibilité des méthodes ordinaires de recherche des anticorps. Parmi celles-ci le test de Coombs plaquettaire direct ne fournirait des résultats positifs que dans une partie des cas examinés alors que le test de consommation de l'antiglobuline humaine selon STEFFEN et MOULINIER, qui est aussi considéré comme l'un des plus dignes de foi, ne dépasserait pas le pourcentage positif de 77 %.

— La corticothérapie manifeste une remarquable efficacité.

Enfin la présence d'anticorps antiplaquettaires dans le sérum du malade expliquerait la nette diminution de la durée de vie des plaquettes transfusées que MORSE a trouvé chez un de ses malades, phénomène que JACKSON et ZINKHAM ont également constaté.

Si de tels anticorps existent, ils se fixent probablement à la surface des plaquettes, les altèrent et entraînent un déficit fonctionnel important et un raccourcissement de leur durée de vie. VAZQUEZ et LEWIS (in 19) ont démontré l'identité antigénique des plaquettes et des mégacaryocytes ; Madame HERBEUVAL et DUHEILLE (25) ont précisé que ces antigènes sont limités au cytoplasme des mégacaryocytes et il est donc logique de penser que les anticorps antiplaquettaires agissent également au niveau des mégacaryocytes à formation plaquettaire ou même à un stade plus précoce, entraînant un blocage de la maturation des cellules souches et empêchant la formation de plaquettes ou lysant les cellules qui ont atteint un certain degré de maturation. Ceci expliquerait l'aspect des myélogrammes riches en formes jeunes ou parfois matures mais presque toujours la rareté voire l'absence des mégacaryocytes à formation plaquettaire et des plaquettes.

Les constatations de DUMAS, VERGER et BENTEGEAT jouent en faveur de cette hypothèse : l'augmentation du taux des mégacaryocytes à formations plaquettaires précède dans le temps l'augmentation des plaquettes ; ceci s'expliquerait par la baisse progressive, lorsque l'évolution est favorable, du taux des anticorps qui pourraient alors être saturés par une partie seulement des éléments de la plaquettogénèse, permettant à celle-ci de commencer à être productive en éléments fonctionnels.

Enfin les derniers arguments en faveur de la théorie immuno-allergique sont les suivants :

- l'eosinophilie parfois rencontrée au cours de ces purpuras serait le témoin d'un mécanisme allergique (18).
- l'effet spectaculaire sur le syndrome hémorragique de l'exsanguino-transfusion et la guérison rapide à sa suite du malade de SERINGE et ARNAL. On peut supposer que l'exsanguino-transfusion a éliminé la majeure partie, sinon toute la masse des anticorps qui entraînaient la thrombopénie.
- l'effet favorable de la corticothérapie, mais nous avons vu au chapitre de la thérapeutique de ces purpuras thrombopéniques aigus que son action est encore très discutée et non admise par tous les auteurs.

Contre cette hypothèse de mécanisme immuno-allergique de la thrombopénie il n'y a guère que les arguments en faveur de l'action directe du virus et le fait que dans certains cas la corticothérapie semble totalement inefficace. De plus elle explique difficilement les cas de purpura thrombopénique qui apparaissent au cours de l'incubation de la varicelle (27, 30) et de la rougeole (57).

Si comme MONNET et LAURAS nous pensons qu'il n'est pas possible d'extrapoler à partir des purpuras thrombopéniques **chroniques** (surtout en ce qui concerne la fréquence des anticorps antiplaquettaires) ou des purpuras médicamenteux allergiques du type Sédormid (très rares chez l'enfant) pour justifier la théorie immuno-allergique de la thrombopénie aiguë, car vraisemblablement les mécanismes pathogéniques ne sont pas identiques, il n'en reste pas moins vrai que cette théorie repose sur des arguments valables et nombreux et qu'elle recueille à l'heure actuelle le plus grand nombre de suffrages.

Il faut signaler que NAJEAN et Coll. (45), sans préciser le mécanisme exact — action directe du virus ou phénomène immuno-allergique —, pensent qu'il est possible que les thrombopénies rapidement résolutes observées chez l'enfant après une infection virale soient dues à un défaut de production des plaquettes ; ce phénomène est mis en évidence dans la rubéole congénitale et la fièvre hémorragique thaï où l'on observe une aplasie mégacaryocytaire transitoire concomitante d'une durée de vie des plaquettes existantes normale. Le simple examen de la moëlle est insuffisant pour affirmer qu'il s'agit ou non d'un déficit de la production. Il serait intéressant d'étudier **très précocement** l'état de la moëlle et la durée de vie des plaquettes (réalisée par l'exploration dynamique isotopique), ce qui n'a pas encore été réalisé.

C) Hypersplénisme infectieux

La dernière hypothèse pathogénique émise est celle qui met en cause un hypersplénisme infectieux (18, 34, 57). Celui-ci, d'une part, diminuerait la durée de vie des plaquettes circulantes et inhiberait leur libération par les mégacaryocytes (34), même en l'absence de splénomégalie (57), car celle-ci est rare au cours des purpuras thrombopéniques aigus post-viraux ; d'autre part, chez le malade de Durand et Coll. la thrombopénie la plus basse existe lorsque la splénomégalie a disparu. Enfin rien n'explique pourquoi cet hypersplénisme est sélectif, n'atteignant que la lignée thrombocytaire et non pas également les autres lignées sanguines.

Cette hypothèse pour laquelle il n'y a que des arguments négatifs ne peut, à notre avis, être retenue.

D) Atteinte vasculaire

Quelque soit le mécanisme de la thrombopénie, il est fort probable qu'il y a aussi une atteinte vasculaire, comme le montre la positivité quasi constante du signe du lacet et du test à la ventouse et comme le suggèrent les études de ROSKAM et SALMON (in 37), peut-être du seul fait de l'existence d'antigènes communs aux plaquettes et aux parois vasculaires. Ceci expliquerait, une fois la phase aiguë passée, l'absence de parallélisme entre le taux de plaquettes et l'existence d'hémorragies.

Il reste à expliquer la rareté des formes thrombopéniques rencontrées par rapport à la très grande fréquence des maladies virales, surtout en pathologie pédiatrique. LORENZI et DAMILANO, comme PRATESI et Coll., pensent que chez un faible pourcentage de sujet seulement, il existe une prédisposition individuelle qui facilite l'action lésionnelle du virus sur les plaquettes et provoque le déclenchement du mécanisme autoimmunitaire. Mais dans ce cas, comment expliquer le fait que chez des jumeaux univertébraux atteints de rubéole un seul a présenté un purpura thrombopénique (cas rapporté par STEEN et TORB (in 21). Le problème reste entier.

VII) CONCLUSION

A propos de huit cas de purpura thrombopénique aigu survenus au cours d'affections virales diverses : quatre rougeoles, une varicelle, un cas d'oreillons, une grippe et une rubéole, nous avons essayé de dégager les caractères épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs principaux. L'étude de ces données nous a permis une comparaison avec celles publiées dans la littérature ; il n'y a pas de grandes dissemblances.

L'existence de ces purpuras thrombopéniques aigus d'origine virale est indéniable et permet d'ouvrir la voie à un démembrement des purpuras thrombopéniques aigus idiopathiques, de l'enfant essentiellement. Dans ce cadre, leur connaissance est d'un intérêt certain car, si le tableau clinique apparaît parfois d'emblée de façon spectaculaire, voire inquiétante, l'évolution, très particulière, est d'être rapidement favorable en moins de trois mois. Leur diagnostic, aisé si l'on a la notion étiologique d'une virose récente, plus difficile si la virose a été méconnue ou cliniquement inapparente, permet donc de porter un pronostic très bon à court terme. La pratique systématique d'un bilan viral en présence de tout purpura thrombopénique d'apparence primitif est donc souhaitable.

L'aspect thérapeutique de ces purpuras thrombopéniques aigus post-viraux est, lui aussi, bien particulier. Actuellement, un traitement symptomatique et prophylactique du syndrome hémorragique est suffisant pour assurer la guérison dans tous les cas. A l'opposé des purpuras thrombopéniques idiopathiques il ne semble pas que la corticothérapie soit indiquée car son efficacité sur la thrombopénie n'est pas évidente, elle pourrait même être dangereuse.

Enfin, à l'heure actuelle, le problème le plus intéressant posé par ces purpuras thrombopéniques post-viraux est celui de la pathogénie. Il existe différentes hypothèses :

- action directe du virus sur les plaquettes circulantes ou au niveau de la moëlle osseuse ;
- mécanisme immuno-allergique ;
- aplasie mégacaryocytaire transitoire ;
- hypersplénisme infectieux ;
- sans oublier l'atteinte vasculaire qui est constante.

Aucune de ces hypothèses n'est, par elle seule, concluante. Les progrès ne pourront se faire que si des examens systématiques, **précoces** et **répétés** (recherches de virus, d'anticorps antiplaquettaires, d'anticorps anti-viraux, étude approfondie du myélogramme), parfois complexes (étude de la durée de vie des plaquettes autologues) sont réalisés, ce qui nécessite une étroite collaboration des cliniciens — pédiâtres et médecins de maladies infectieuses —, des hématologistes, des virologues et des immunologistes.

VIII BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ACKROYD J.F. — Three cases of thrombocytopenia after rubella ; with review of purpura associated with infections. *Quart. J. Med.*, 1949, **18**, 299.
- 2 — ADKINS A.T., FERNBACH D.J. — Thrombocytopenic purpura following rubella. *J. Amer. Med. Ass.*, 1965, **193**, 243 - 245.
- 3 — ALAGILLE D. — Les thrombopénies au cours des affections virales. *Entretiens de Bichat, Méd.*, 1961, Expansion Scient. édit., Paris, 575.
- 4 — ALTER H.J., SCANLON R., SCHECTER J.P. — Thrombocytopenic purpura following vaccination with attenuated measles virus. *Amer. J. Dis. Child.*, 1968, **115**, 111.
- 5 — BACHAND A.J., RUBENSTEIN J., MORRISON A.N. — Thrombocytopenic purpura following measles vaccine. *Amer. J. Dis. Child.*, 1967, **113**, 283.
- 6 — BENTEGEAT J., VERGER P., MARC Y., NOUAILLE DEGORCE P. — De l'étiologie virale des purpuras thrombopéniques aigus de l'enfant. *Sem. Hôp. Paris, Ann. de Ped.*, 1965, **12**, 372 - 383.
- 7 — BERNARD J., DELOBEL J., SOFTIC N., CAEN J. — Les purpuras thrombopéniques idiopathiques. Remarques cliniques et étiologiques sur 341 cas personnels. *Actualités Hématologiques*, 1970, Masson éd., Paris, **4**.
- 8 — BEYER P., DOLLE F., KLEIN M.L. — Purpura thrombopénique post-varicelleux, revue de la littérature à propos d'une observation. *Arch. franç. Pediat.*, 1958, **15**, 920.
- 9 — BOUR M. — Purpuras thrombopéniques. Avant-propos. *Rev. Prat.*, 1967, **4**, 407 - 412.
- 10 — BRODY J.A., SEVER J.L., ALISTER A., SCHIFF G.M. — Rubella epidemic on St Paul Island in Pribilofs 1963. Epidemiologic, clinical and serologic findings. *J.A.M.A.*, 1965, **191**, 619.
- 11 — CHABERT P., TARAMASCO H., SANSOT M. — Deux cas de purpura thrombocytopénique secondaire à une rougeole. *Pédiatrie*, 1968, **23**, **5**, 591.
- 12 — CHARKES N.D. — Purpuric chickenpox : report of a case, review of the literature, and classification by clinical features. *Ann. Intern. Med.*, 1961, **54**, 745 - 759.
- 13 — CHAROCOPOS S. — Les plaquettes sanguines dans les maladies de l'enfance. *Le Sang*, 1954, **9**, 977.
- 14 — COHEN H.J., BANSMER C. — Chickenpox with simultaneous idiopathic thrombocytopenic purpura. *New. Engl. J. Med.*, 1947, **237**, 7, 222.
- 15 — COOPER L.Z., GREEN R.H., KRUGMAN S., GILES J.P., MIRICK G.S. — Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero. *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, **110**, **4**, 416 - 427.
- 16 — DAUSSET J., DELAFONTAINE P., FLEURIOT Y. — Agglutination et destruction « in vitro » des plaquettes normales par le sérum d'une malade atteinte de purpura thrombopénique aigu. Inhibition par ce sérum de la rétraction du caillot normal. *Sang*, 1952, **XXIII**, 373 - 384.
- 17 — DELOBEL J., SOFTIC N., CAEN J. — Purpuras thrombopéniques idiopathiques. Indications thérapeutiques. *Actualités Hématologiques*, 1970, Masson éd., Paris, **4**.

- 18 — DURAND Cl. H., GAVEZZOTTI B., PIGNEY J.-P. — Purpura thrombopénique aigu après une varicelle commune. A propos d'une observation avec anticorps antiplaquettes dans le sang circulant. Sem. Hôp. Paris, 1964, **40**, 1227 - 1229.
- 19 — DUREUX J.B., CANTON Ph., JEANDIN F., MAYER G. — Purpura thrombopénique aigu au décours d'une rougeole. Annales Médicales de Nancy, 1968, **7**, 519 - 525.
- 20 — FAILLE A. — Les purpuras thrombopéniques par défaut de production. Thèse Med. Paris, 1968.
- 21 — FERGUSON A.W. — Rubella as a cause of thrombocytopenic purpura. Pediatrics, 1960, **25**, 400 - 408.
- 22 — FORNARA P. — Considerazioni su di un caso di porpora post rubeollica. Minerva Pediat., 1967, **19**, 1433 - 1438.
- 23 — GIRAUD P., ORSINI A., PINSARD N., PIERON H. — Purpura thrombopénique post-varicelleux. Pédiatrie, 1964, **19**, **7**, 861 - 864.
- 24 — GOUDEMAM M. — Evolution pronostic et traitement des purpuras thrombocytopéniques idiopathiques. Rev. Prat., 1967, **4**, 451 - 465.
- 25 — HERBEUVAL H. (Mme), DUHEILLE J. — Identification par immunofluorescence des mégacaryocytes du sang circulant. C.R. Soc. Biol., 1961, 155.
- 26 — HUDSON J.B., WEINSTEIN L., TE-WEN CHANG. — Thrombocytopenic purpura in measles. J. Pediat., 1956, **48**, 48 - 56.
- 27 — KLEIN J.M., BAZINET H.P. — Le purpura pré-éruptif. Un. Med. Canada, 1970, **99**, 278 - 281.
- 28 — KOLARS G.P., SPINK W.W. — Thrombopenic purpura as a complication of mumps. J. Amer. Med. Ass., 1958, **168**, 2213 - 2215.
- 29 — LOKIETZ H., REYNOLDS F.A. — Postrubella thrombocytopenic purpura. J., Lancet, 1965, **85**, 226.
- 30 — LOPEZ R., LUHBY A.L. — Thrombocytopenic purpura and chickenpox. A nine-year-old girl became ill with thrombocytopenic purpura while incubating chickenpox. Clin. Pediat. (Phila.), 1970, **9**, 100 - 104.
- 31 — LORENZI L., DAMILANO C. — Considerazioni su di un caso di porpora trombocytopenica postparotitica. Minerva Pediat., 1968, **20**, 2593.
- 32 — LUSHER J.M., ZUELZER W.W. — Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood (Medical progress) J. of Ped., 1966, **6**, 971.
- 33 — MANDE R., CORBIN J.L., HASSAN M., BOUE A. — Isolement du virus de la rubéole au cours d'un purpura thrombopénique aigu en apparence primitif. Ann. Pédiat., Suppl. Sem. Hôp. Paris, 1967, **43**, 47 p. 50 p.
- 34 — MERLINI M., VALLARINO G. — Una rara complicazione della varicella : sindrome di Werlhof associata a nefropatia acuta. Minerva Pediat., 1967, **19**, 967 - 972.
- 35 — MESHAKA G. — Schéma clinique et hématologique d'étude d'une thrombopénie. Rev. Prat. 1967, **4**, 441 - 447.
- 36 — MESHAKA G., OUDEA P., CAEN J., LARRIEU M.J., BERNARD J. — Etiologie, signes cliniques et évolution des purpuras thrombopéniques idiopathiques. Sem. Hôp. Paris, 1964, **40**, 267 - 275.
- 37 — MONNET P., LAURAS B. — Les thrombopénies aiguës chez l'enfant. Pédiatrie. 1969, **24**, 885 - 909.
- 38 — MORI P.G., COTTAFAVA F., VIGNOLA G., FREGONESE B. — Considerazioni etiopatogenetiche e terapeutiche sulla casistica di porpora trombocitopeniche della Clinica Pediatrica dell'Università di Genova. Minerva Pediat., 1969, **21**, 1900 - 1909.

- 39 — MORSE E.E., ZINKHAM W.H., JACKSON D.P. — Thrombocytopenic purpura following rubella infection in children and adults. *Arch. Intern. Med.*, 1966, **117**, 573 - 579.
- 40 — MOULINIER J. — Le test de consommation d'antiglobuline appliqué à la recherche des anticorps antithrombocytes. *Le Sang*, 1955, **8**, 811.
- 41 — MOULINIER J., SERVANTIE B. — La consommation d'antiglobuline nongamma. IX Congrès Soc. Eur. Hémat., Lisbonne, 1963.
- 42 — MUSCOLINO F., SANTANGELO G. — Possibilità di reazioni immunoallergiche dopo vaccino Sabin (considerazioni su due casi di porpora trombopenica). *Riv. Ped. Sicil.*, 1964, **XIX**, **3**, 113.
- 43 — MYLLYLÄ G., VAHERI A., VESIKARI T., PENTTINEN K. — Interaction between human blood platelets, viruses and antibodies. Post rubella thrombocytopenic and platelet aggregation by rubella antigen-antibody interaction. *Cli. Exp. Imm.*, 1969, **4**, 323 - 332.
- 44 — NAJEAN Y., ARDAILLOU N. — Apport des méthodes isotopiques à l'exploration des purpuras thrombopéniques. *Actualités Hématologiques*, Masson éd., Paris, 1970, **4**.
- 45 — NAJEAN Y., ARDAILLOU N., FAILLE A., SCHAISON G., CHAVELET F. — Thrombopénies pures par défaut de production. *Actualités Hématologiques*, Masson éd., Paris, 1970, **3**, 54.
- 46 — NOUAÏLLE DEGORCE P. — De l'étiologie virale des purpuras thrombopéniques aigus de l'enfant. Thèse Med. Bordeaux, 1963, 82 p.
- 47 — OSKI F.A., NAIMAN J.L. — Effect of live measles vaccine on the platelet count. *New. Engl. J. Med.*, 1966, **275**, 352 - 356.
- 48 — PADER E., GROSSMANN H. — Thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis. *New York J. Med.*, 1956, **56**, 1905.
- 49 — PITTEN T. — Über einen Fall von symptomatische Morbus Wherlof nach Röteln. *Arch. Kinderheilk.*, 1929, **86**, 114.
- 50 — PRATESI C., PIETRAPERZIA M. — Le porpore trombocitopeniche del bambino in corso di alcune malattie virali. *G. Mal. Infett.*, 1966, **18**, 584.
- 51 — REIQUM C.W., PROSPER J.C. — Fresh plasma transfusions in the treatment of acute thrombopenic purpura. *J. of Ped.*, 1966, **68**, 6, 880.
- 52 — RICHARD J., DACHY A., CONTENT J. — Purpura thrombopénique aigu consécutif à la rubéole : une observation avec démonstration virologique. *Pédiatrie*, 1968, **23**, 675 - 682.
- 53 — ROMANI L., GIANNINI G. — Le complicazioni del morbillo. Studio di 881 casi osservati nell'Ospedale Pediatrico « Bambin Gesù » di Roma nel periodo 1960-64. *G. Mal. Infett.*, 1967, **19**, 179 - 183.
- 54 — ROSENTHAL N. — The course and treatment of thrombopenic purpura. *J.A.M.A.*, 1939, **112**, 101.
- 55 — SAIDI M., GIRARDIN G., PARE C., ARCHAMBAULT R. — Le purpura thrombocytopenique, un nouvel aspect clinique du syndrome de la rubéole congénitale. *Canad. Med. Ass. J.*, 1969, **101**, 340 - 343.
- 56 — SAXTON N.L. — Thrombocytopenia following administration of attenuated measles vaccine. *J. Iowa Med. Soc.*, 1967, **57**, 1017.
- 57 — SERINGE Ph., ARNAL M. — Purpura thrombopénique aigu morbilleux : échec de la corticothérapie et des transfusions. Guérison par exsanguinotransfusion. *Sem. des Hôp. Paris, Ann. de Ped.*, 1960, **59/12**, 3347, p. 595 - 3352, p. 600.
- 58 — SERVANTIE B. — La consommation des antiglobulines non-gamma (application à l'identification des purpuras thrombopéniques). Thèse Bordeaux, 1963.

- 59 — SOYER J. — Contribution à l'étude du purpura thrombopénique au cours de la rougeole chez l'enfant. Thèse Med. Paris, 1965, 50 p.
- 60 — STAUB H.P. — Postrubella thrombocytopenic purpura. A report of eight cases with discussion of hemorrhagic manifestations of rubella. Clin. Pediat. (Phila.), 1968, **7**, 350 - 356.
- 61 — TERRAGNA A., COTTAFAVA F. — Porpore trombocitopeniche in corso di malattie infettive virali. Minerva Pediat., 1967, **19**, 816 - 825.
- 62 — VACHON A., FAVRE-GILLY J., DISSARD P., MOREL P. — Purpura thrombopénique mortel apparu au décours d'une hépatite ictérique aiguë. Lyon Med., 1954, **191**, 260 - 264.
- 63 — VERGER P., GUILLARD J.M., SANDLER B., Ch. de JOIGNY, BENTEGAT J. Fréquence du purpura thrombopénique aigu de l'enfant consécutif à la rubéole. Ann. de Pédiat. Suppl. Sem. Hôp. Paris, 1970, **17**, 1, 31 - 36.
- 64 — VOLPATO S., VIGI V., GABURRO D. — Thrombocytopenic purpura as the only manifestation of rubella. Lancet, 1969, **2**, 1249.
- 65 — WELCH R.C. — Thrombocytopenic purpura and chickenpox. Arch. Dist Child., 1956, **31**, 38.
- 66 — WILHELM D.J., PAEGLE D.R. — Thrombocytopenic purpura and pneumonia following measles vaccination. Amer. J. Dis. Child., 1967, **113**, 534.
- 67 — WINTROBE M. — Clinical Hematology. Philadelphia, Lea and Febiger, 5 th. ed., 1961.

TABLE DES MATIERES

	pages
I INTRODUCTION	13
II HISTORIQUE - EVOLUTION DES IDEES	15
III PRESENTATION DES OBSERVATIONS - PRINCIPALES	
CARACTERISTIQUES	20
Présentation des huit observations	20
Principales caractéristiques	34
Tableau résumant les observations	36
IV REVUE DE LA LITTERATURE	40
Comparaison des principaux caractères des pur- puras thrombopéniques tirés d'une revue générale de la littérature avec ceux déduits de nos obser- vations.	
V ASPECTS THERAPEUTIQUES	46
VI PATHOGENIE	48
— Action directe du virus	48
— Mécanisme immuno-allergique	49
— Hypersplénisme infectieux	53
— Atteinte vasculaire	53
VII CONCLUSION	54
VIII BIBLIOGRAPHIE	55

Vu

Nancy, le 5 avril 1971

Le Président de Thèse

Professeur DUREUX.

Autorisé à soutenir et à imprimer
la thèse

Nancy, le 5 avril 1971

Le Président de l'Université Nancy I

Professeur HELLUY.

